



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Fragmentação do sono induzida por patologia otorrinolaringológica e as implicações na homeostase

Diogo Filipe Spínola Roxo

MAIO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Fragmentação do sono induzida por patologia otorrinolaringológica e as implicações na homeostase

Diogo Filipe Spínola Roxo

Orientado por:

Dr. Marco Simão

MAIO'2018

Resumo

Sabe-se que patologias como a rinite, o desvio do septo nasal, a hipertrofia dos adenoides e a SAOS são patologias com elevada prevalência em Portugal.

A rinite, o desvio do septo nasal e a hipertrofia dos adenoides são doenças que desencadeiam obstrução nasal ao passo que a SAOS é um distúrbio do sono que se associa primariamente a uma disfunção relativa do tónus muscular que leva à obstrução das VAS. Seja qual for o processo fisiopatológico envolvido, todas as doenças atrás referidas vão ter uma complicação comum: a fragmentação do sono.

É possível verificar em vários estudos científicos cuja área de estudo eram as patologias supra-referidas que a sintomatologia apresentada pelos pacientes incluía, frequentemente, a diminuição da qualidade do sono. Esta é quantificada, nos vários estudos, através das insónias, aumento da sonolência diurna e do número de despertares nocturnos.

A fragmentação do sono tem consequências nefastas ao nível da qualidade de vida do indivíduo. Para além disso, tem efeitos nocivos relativamente ao cumprimento das funções inerentes ao sono.

O sono tem sido muito estudado ao longo do tempo no sentido de estabelecer as possíveis funções que exerce. Desta forma, estão descritas como possíveis funções do sono a promoção de processos anabólicos, a termorregulação cerebral, a desintoxicação do cérebro, a estimulação da actividade do sistema imunológico, o aumento da libido e o desenvolvimento e maturação do cérebro. Para além disso, está ainda descrito que o sono desempenha um papel importante na memória.

Torna-se, assim, importante efectuar um diagnóstico precoce dos distúrbios do sono e de patologias do foro rinológico bem como identificar sintomatologia associada ao sono visto que este desempenha funções importantes para a homeostase do organismo humano e para o bem-estar e qualidade de vida da própria pessoa. Após efectuado o diagnóstico, é crucial realizar o controlo da patologia com terapêutica apropriada.

Palavras-chave: Obstrução VAS, Fragmentação do sono, Funções do sono

Abstract

It is known that pathologies like rhinitis, the deviation of the nasal septum, the hypertrophy of the adenoids and OSA are pathologies with high prevalence in Portugal.

Rhinitis, nasal septum deviation and adenoids hypertrophy are illnesses that trigger nasal obstruction while OSA is a sleep disturbance that is primarily associated to a relative dysfunction of the muscular tonus that leads to upper airways obstruction. Whatever pathophysiological process involved, all illnesses previously mentioned will have a common complication: sleep fragmentation.

It's possible to note that in various scientific studies which the work area were the previously mentioned pathologies, the symptomatology referred by the patients often included the decrease of sleep quality. This is quantified, in various studies, through insomnia, increase of daily sleepiness and the number of nocturnal awakenings.

Sleep fragmentation has harmful consequences on the individual's life quality. Besides, it has noxious effects on the fulfilment of the inherent functions of sleep.

Sleep has been studied through time to establish the possible function it exerts. The possible functions of sleep are described as the promotion of anabolic processes, the cerebral thermoregulation, the brain's detoxification, the stimulation of the activity of the immune system, the increased libido and the development and maturation of the brain. In addition, it's described that sleep plays an important role in memory.

It then becomes important to do an early diagnosis of sleep disorders and rhinological pathologies as well as identify symptomatology linked to sleep since it plays important functions to the homeostasis of the human body, to the wellbeing and life quality of the person. After the diagnosis is made, it's crucial to control the pathology with appropriated therapeutic.

Key words: Upper airways obstruction, Sleep fragmentation, Sleep functions

Índice de siglas e abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AIO – Aparelhos intraorais

ANP – Péptido Natriurético Auricular

ATM – Articulação temporo-mandibular

Auto-CPAP – Ventilação por pressão aérea positiva automática

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

Ca²⁺ - Cálcio

CIDS – Classificação Internacional de Distúrbios do Sono

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure/Ventilação por pressão aérea positiva

CPT – Continuous Performance Test

CSN – Neurónios sensíveis ao frio (Cold sensitive neurons)

DRER – Despertares relacionados com esforço respiratório

DSIP – Péptido indutor de sono delta (Delta-sleep inducing peptide)

ECG – Electrocardiograma

EEG – Electroencefalograma

EMG - Electromiograma

EOG - Electrooculograma

ESS – Epworth Sleepiness Scale

GH – Hormona do crescimento

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humano

hs-PCR – Proteína C reactiva de alta sensibilidade

Hz – Hertz

IAH – Índice Apneia-Hipopneia

IDR – Índice de Distúrbios Respiratórios

IFN- γ – Interferão gama

IGF-1 – Insulin-like growth factor 1/Factor de crescimento semelhante à insulina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-17 – Interleucina 17

IL-23 – Interleucina 23

IMC – Índice de Massa Corporal

LAUP – Uvulopalatofaringoplastia a laser
LH – Hormona luteínica
NOSE – Nasal Obstruction Symptom Evaluation
N-REM – Not Rapid Eye Movement/Movimentos oculares não rápidos ou lentos
OAHÍ – Índice de Apneia Hipopneia Obstrutiva
ORL – Otorrinolaringologia
OSA-18 – Questionário de 18 perguntas sobre a qualidade de vida no SAOS
PCR – Proteína C-reativa
PETScan – Tomografia por Emissão de Positrões
PRL – Prolactina
RCAT – Rhinitis Control Assessment Test
REM – Rapid eye movements/Movimentos oculares rápidos
RGE – Refluxo gastro-esofágico
s – segundos
SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SNC – Sistema Nervoso Central
SNOT – SinoNasal Outcome Test
SNP – Single Nucleotide Polimorfism (Polimorfismo de Nucleótido Simples)
SOMNIAAR – Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis
SPS – Score de Pressão do Sono
SWS – Slow wave sleep/Sono de ondas lentas (fase 3 do sono NREM)
TNF- α - Tumor Necrosis Factor alfa (Factor de Necrose Tumoral alfa)
TSH – Hormona Tiro-Estimulante
Ugrp2 – Gene Ugrp2
UPFP – Uvulopalatofaringoplastia
VAS – Vias Aéreas Superiores
WCST – Wisconsin Card Sorting Test
WSN – Neurónios sensíveis ao calor (Warm sensitive neurons)
zif-268 – Gene zif-268
 μ V – Microvolts

Índice

Introdução	6
Revisão anatómica das fossas nasais	8
Obstrução nasal nocturna.....	9
Rinite	9
Desvio do septo nasal	15
Hipertrofia dos adenoides.....	19
Fragmentação do sono	23
Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono	23
Epidemiologia.....	23
Fisiopatologia e factores de risco	24
Apresentação Clínica.....	26
Diagnóstico	30
Tratamento.....	31
Sono	33
Fases do sono.....	33
Funções do sono	36
Conclusão	46
Agradecimentos	48
Bibliografia.....	49
Anexo	64

Introdução

A respiração nasal é fisiológica durante o sono. A fisiologia respiratória e a própria natureza das vias aéreas superiores privilegiam a respiração nasal durante este momento do ciclo circadiano.¹ Desta forma, muitas patologias do foro rinológico são responsáveis por condicionar alterações importantes ao nível do sono de um indivíduo.

Ao longo deste trabalho serão abordadas especificamente a rinite (alérgica), a hipertrofia dos adenoides e o trauma/desvio do septo nasal. Todas estas patologias rinológicas são altamente prevalentes na população mundial e também na população portuguesa. Em Portugal, 29,8% da população acima dos 65 anos tinha sintomatologia sugestiva de rinite, sendo que 38,6% destes estavam diagnosticados.² Relativamente à população pediátrica (3-5 anos), 43,4% apresentavam sintomatologia sugestiva de rinite.³ Em relação à rinite alérgica, a prevalência na Europa é também elevada. Os valores de prevalência variam entre os 20 e os 40%.⁴ É de registar o facto da incidência desta doença ter duplicado nos últimos 20 anos.⁵

As patologias rinológicas abordadas ao longo deste trabalho condicionam um elevado grau de obstrução nasal, sintoma comum em todas estas patologias quer sejam decorrentes de anomalias estruturais, de doenças da mucosa ou problemas neuromusculares.⁶ Estudos realizados revelam que este sintoma afecta cerca de 40% da população.⁷ A obstrução do fluxo aéreo através do nariz, essencial para a respiração durante o período nocturno, é responsável por causar perturbação do sono.

Lavie et al. conseguiu mostrar que a obstrução nasal causa um aumento significativo do número de despertares durante o sono em pacientes com distúrbios respiratórios não apneicos.⁸

O sono constitui um momento importante do ciclo circadiano normal, estando associado ao cumprimento de várias funções. Estas funções serão abordadas durante este trabalho à luz daquilo que é o conhecimento científico actual.

A fragmentação do sono provocada por patologia rinológica vai ser, desta forma, o foco principal deste trabalho. Assim sendo, será importante que neste artigo de revisão se consiga caracterizar as implicações que estas doenças rinológicas têm ao nível do sono e, consequentemente, ao nível da qualidade de vida.

Enquadra-se nestas patologias que provocam alterações do sono devido a distúrbios respiratórios a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. Deste modo, esta patologia será também enquadrada ao longo deste trabalho no sentido de perceber a sua

fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e complicações. A principal complicação a abordar será a fragmentação do sono.

O tema deste trabalho sugere, então, que as várias doenças que provocam obstrução nasal durante o período nocturno podem constituir um factor perturbador para a quantidade e qualidade do sono. Consequentemente, a qualidade de vida destes indivíduos poderá ter um decréscimo acentuado na medida em que as funções inerentes ao sono não serão atingidas. Notou-se, efectivamente, um impacto notável ao nível da somatização, depressão e psicose devido à presença de obstrução nasal.⁹

É importante perceber de que forma as opções terapêuticas existentes para cada uma das patologias abordadas podem diminuir ou abolir a sintomatologia e as complicações decorrentes da doença, nomeadamente a fragmentação do sono.

Revisão anatômica das fossas nasais

As fossas nasais pertencem às VAS, parte integrante do sistema respiratório. Anatomicamente, constituem um sistema de duas cavidades que ocupa a porção central da face, abaixo da base do crânio e acima da cavidade bucal. Em termos das comunicações com estruturas ou cavidades adjacentes, as fossas nasais comunicam anteriormente com o exterior através das narinas, comunicam posteriormente com a nasofaringe através das coanas e têm comunicação directa com os seios perinasais que são cavidades pneumáticas existentes nas imediações desta estrutura.¹⁰

Os seios perinasais incluem os seios frontal, etmoidal, esfenoidal e maxilar. Estas cavidades pneumáticas drenam nos vários meatos existentes na parede externa das fossas nasais.¹⁰ A existência dos meatos é condicionada pela própria anatomia das fossas nasais e dependem da correcta posição e alinhamento dos cornetos. Relativamente aos cornetos, podem ser distinguidos, em ambas as fossas nasais, os cornetos superiores, os cornetos médios, os cornetos inferiores e os cornetos supranumerários (Santorini e Zuckerkandl), que, quando existem, se situam num plano superior aos três cornetos constantes.¹⁰

A configuração anatômica dos seios perinasais de um indivíduo adulto tem uma grande variabilidade interpessoal. Para além disso, notam-se diferenças mediante a idade cronológica do indivíduo. Um bebé possui apenas os seios etmoidal e maxilar, sendo que os seios frontal e esfenoidal começam a desenvolver-se apenas na pré-puberdade e adolescência. Ocorre uma pneumatização progressiva dos seios perinasais até à adolescência tardia e idade adulta, permitindo assim o desenvolvimento dos mesmos.¹⁰

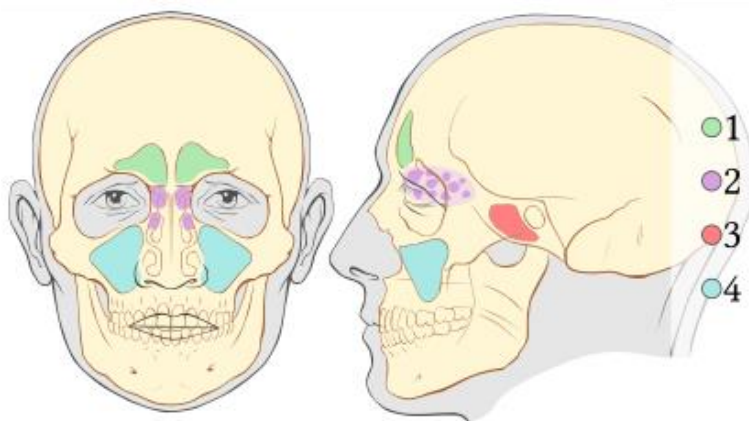


Imagem 1: Localização dos seios perinasais. Legenda: 1 – Seios frontais; 2 – Seios etmoidais; 3 – Seio esfenoidal; 4 – Seios maxilares.¹¹

O seio frontal localiza-se no interior do osso frontal e drena para o meato médio.¹⁰
O seio esfenoidal localiza-se no corpo do osso esfenoidal e drena para o meato superior.¹⁰
O seio maxilar localiza-se na pirâmide do maxilar superior e drena para o meato médio.¹⁰
O seio etmoidal designa um conjunto de, aproximadamente, 8 a 10 cavidades pneumatizadas às quais se deu o nome de células etmoidais. Estas células etmoidais estão localizadas nas massas laterais do etmoide, sendo que se dividem em células etmoidais posteriores, em número de 3 ou 4, que drenam habitualmente para o meato superior ou para os meatos inconstantes (condicionados pela existência dos cornetos supranumerários) e em células etmoidais anteriores, em número de 3 a 8, que drenam para o meato médio.¹⁰ De todas as células etmoidais superiores, a célula mais constante é a agger nasi que está presente em 93,2% da população.¹²

Obstrução nasal nocturna

Rinite

A rinite constitui um quadro inflamatório que ocorre ao nível da mucosa da cavidade nasal. A cavidade nasal apresenta, anatomicamente, uma parede medial lisa que corresponde ao septo nasal e uma parede lateral pregueada devido à presença dos cornetos que determinam a existência de meatos. A existência desta parede lateral pregueada tem como principal função aumentar a superfície da fossa nasal, fazendo com que as acções fisiológicas das fossas nasais sejam exponenciadas. Assim sendo, é promovida uma maior turbulência do fluxo aéreo que contribui para um maior aquecimento, humedificação e filtração do ar inspirado. Para um maior aquecimento do ar inspirado contribui também o vasto suprimento sanguíneo que acompanha o pregueamento da parede lateral.

A rinite tem uma elevada prevalência em Portugal e está associada a uma predisposição atópica.^{2,3}

A rinite alérgica é motivada pela exposição a alérgenos, sendo este um dos factores que aumenta o risco de exacerbação da doença. Outros factores incluem a inalação de irritantes como o ozono e o cloro, a exposição ao ar seco frio ou o exercício físico intenso. Pode haver uma evolução do quadro para outras doenças como a asma (evolução habitual na marcha alérgica), a rinosinusite ou a rino-otite.¹³

O quadro sintomático característico desta doença é composto por quatro sintomas principais. Assim, estes sintomas incluem a congestão nasal, a rinorreia anterior e posterior, o prurido nasal e esternutos. Tendo por base este quadro sintomático, os

indivíduos com esta patologia podem vir a experienciar cefaleias, tosse, sinusite, epistaxis ou febre. A congestão nasal é responsável por induzir uma respiração predominantemente bucal, sendo a quantidade de oxigénio inspirado significativamente menor. Esta situação pode, desta forma, conduzir a uma maior fragmentação do sono, diminuindo a qualidade do mesmo.

Num estudo que incluiu um total de 1750 participantes (843 crianças e 907 adultos) com rinite alérgica desencadeada pelo pó e ácaros domésticos concluiu-se que estes pacientes, especialmente aqueles que padeciam de doença grave, apresentavam uma elevada frequência de distúrbios do sono com elevado impacto na qualidade de vida dos mesmos.¹⁴

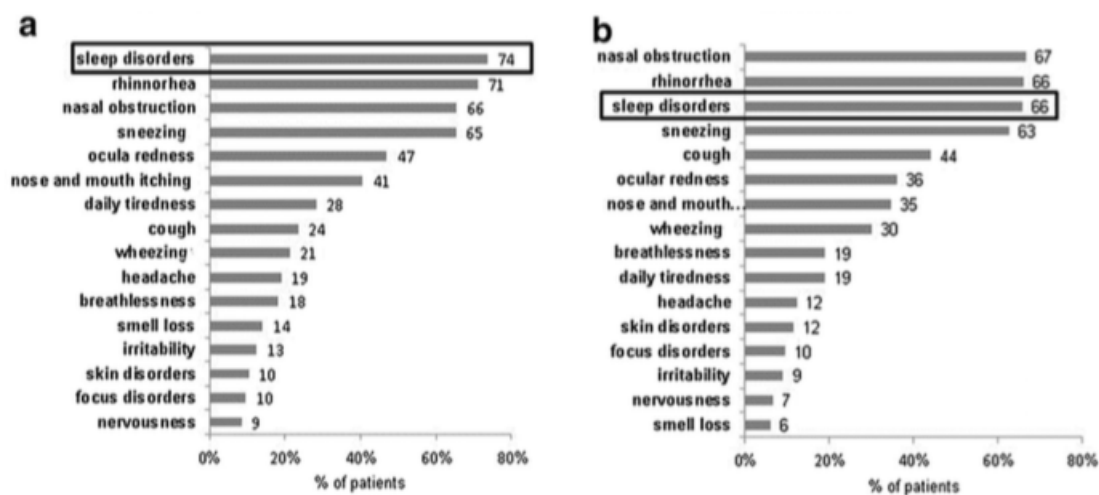


Gráfico 1: Sintomas principais que motivaram a ida ao médico dos pacientes com rinite alérgica. Gráfico 1A-Adultos; Gráfico 1B – Crianças. De realçar que os distúrbios relativos ao sono foram o principal motivo de ida ao médico relativamente aos indivíduos adultos e o terceiro maior motivo de ida ao médico por parte das crianças com rinite alérgica.¹⁴

	Mild intermittent AR n = 51	Severe intermittent AR n = 31	Mild persistent AR n = 184	Severe persistent AR n = 548	OR [95% CI] (severe persistent AR vs. other AR) ^e	Total n = 907 ^a
Sleep complaints						
Difficulty falling asleep	7 (13.7)	7 (22.6)	34 (18.6)	171 (31.2)	2.160 [1.458–3.202] ^b	244 (27.0)
Nocturnal awakening	16 (31.4)	7 (22.6)	55 (30.1)	229 (41.8)	1.683 [1.198–2.363] ^b	340 (37.6)
Early awakening	6 (11.8)	2 (6.5)	13 (7.1)	81 (14.8)		117 (12.9)
Poor-quality sleep	19 (37.3)	12 (38.7)	71 (38.8)	307 (56.0)	1.657 [1.200–2.290] ^b	455 (50.3)
Feeling of lack of sleep	20 (44.4)	16 (53.3)	78 (47.9)	325 (64.5)		485 (58.4)
Snoring	17 (33.3)	16 (51.6)	86 (47.0)	272 (49.6)	1.175 [0.848–1.629] ^b	435 (48.1)
ESS >8	10 (21.7)	11 (33.4)	39 (21.3)	171 (30.9)	1.368 [0.935–2.001] ^c	255 (29.7)
Sleep disorders						
Clinical insomnia (i.e., moderate or severe)	8 (15.7)	5 (16.1)	30 (16.5)	176 (32.7)	2.202 [1.475–3.286] ^d	245 (27.4)
Sleep apnea syndrome	6 (11.8)	5 (16.1)	15 (8.2)	73 (13.4)		112 (12.5)
Other						
Regular use of sedatives	2 (4.3)	0	9 (5.1)	35 (6.6)		52 (5.9)

Tabela 1: Prevalência de queixas relativas ao sono em adultos de acordo com o tipo de rinite alérgica. Importante observar que os pacientes com rinite alérgica grave persistente apresentam queixas relativas ao sono de uma forma mais marcada que os pacientes enquadrados nos outros grupos relativos à rinite alérgica: ligeira intermitente, grave intermitente e ligeira persistente.¹⁴

	Mild intermittent AR n = 89	Severe intermittent AR n = 18	Mild persistent AR n = 202	Severe persistent AR n = 453	OR [95% CI] (severe persistent AR vs. other AR) ^a	Total n = 843 ^a
Sleep complaints						
Difficulty falling asleep	25 (28.4)	1 (5.6)	40 (19.9)	121 (26.8)	1.206 [0.816–1.780] ^b	207 (24.7)
Nocturnal awakening	21 (23.9)	5 (27.8)	51 (25.4)	136 (30.1)	1.142 [0.791–1.648] ^b	237 (28.2)
Early awakening	10 (11.4)	1 (5.6)	19 (9.5)	55 (12.2)		93 (11.1)
Poor-quality sleep	20 (22.7)	4 (22.2)	52 (25.9)	207 (45.8)	2.231 [1.563–3.184] ^b	313 (37.3)
Feeling of lack of sleep	25 (30.9)	4 (25.0)	61 (34.1)	209 (52.5)		325 (43.7)
Snoring	30 (34.1)	7 (38.9)	70 (34.8)	213 (47.1)	1.455 [1.037–2.040] ^b	347 (41.4)
ESS >8	9 (11.6)	1 (6.7)	19 (10.1)	99 (22.5)	2.613 [1.553–4.397] ^c	136 (17.3)
Sleep disorders						
Clinical insomnia (i.e. moderate or severe)	7 (8.0)	1 (6.3)	10 (5.2)	85 (19.6)	3.335 [1.853–6.002] ^d	349 (43.2)
Sleep apnea syndrome	4 (4.5)	0 (0.0)	6 (3.0)	32 (7.1)		47 (5.7)
Other						
Regular use of sedatives	5 (5.9)	0	3 (1.6)	11 (2.5)		22 (2.7)

Tabela 2: Prevalência de queixas relativas ao sono em crianças de acordo com o tipo de rinite alérgica. Importante observar que os pacientes com rinite alérgica grave persistente apresentam queixas relativas ao sono de uma forma mais marcada que os pacientes enquadrados nos outros grupos relativos à rinite alérgica: ligeira intermitente, grave intermitente e ligeira persistente.¹⁴

Noutro estudo que incluiu 104 pacientes com idade média de 41,4 anos, encontrou-se significância estatística (valor $p < 0,001$) entre o score RCAT¹⁵ e o score de 5 questões sobre qualidade do sono SNOT.¹⁶

Foram abordadas, num estudo alemão, variáveis como a facilidade em adormecer, a quantidade de despertares nocturnos, a falta de sono ou a sonolência diurna. Verificou-se que o grau de controlo da rinite é inversamente proporcional à quantidade de problemas durante o sono, ou seja, quanto maior o score RCAT menor a quantidade de problemas durante o sono.¹⁷

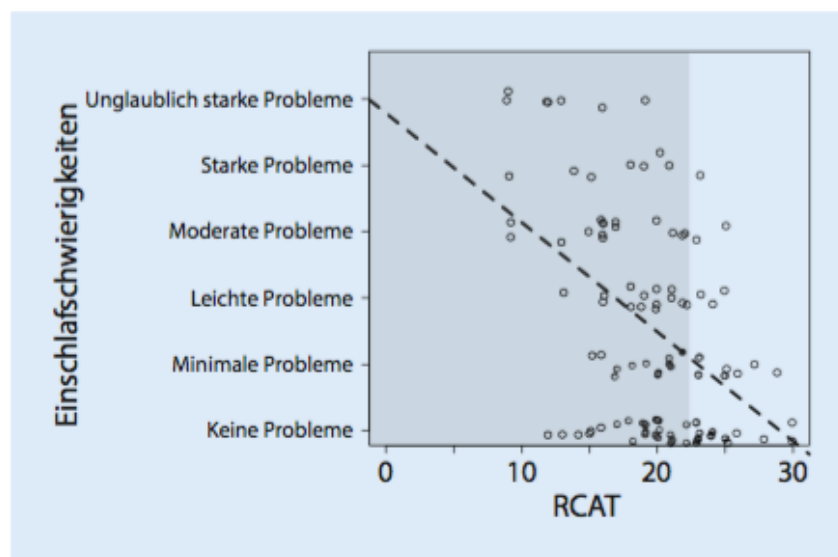


Gráfico 2: Gráfico relativo à facilidade em adormecer (eixo dos yy) conforme o score RCAT (eixo dos xx). Verifica-se que a correlação estabelecida é inversamente proporcional, ou seja, quando o controlo da rinite era maior, menos problemático era o adormecer.¹⁷

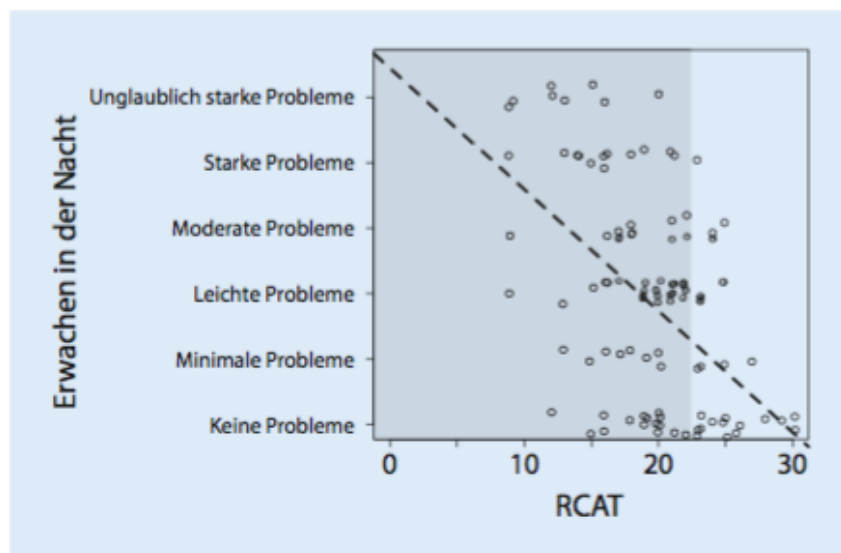


Gráfico 3: Gráfico relativo à quantidade de despertares nocturnos (eixo dos yy) conforme o score RCAT (eixo dos xx). Verifica-se que a correlação estabelecida é inversamente proporcional, ou seja, quando o controlo da rinite era maior, a quantidade de despertares nocturnos era menor.¹⁷

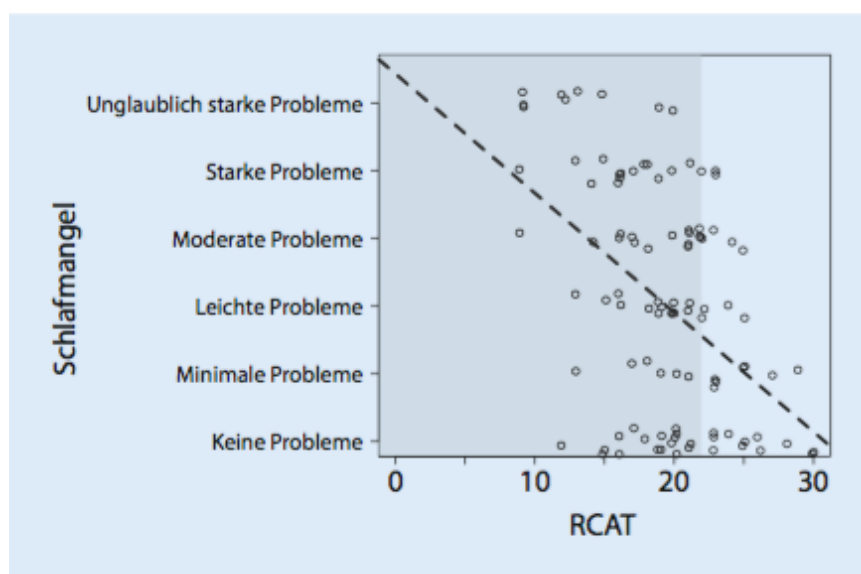


Gráfico 4: Gráfico relativo à falta de sono/insónia (eixo dos yy) conforme o score RCAT (eixo dos xx). Verifica-se que a correlação estabelecida é inversamente proporcional, ou seja, quando o controlo da rinite era maior, menos problemático eram as insónias para o indivíduo.¹⁷

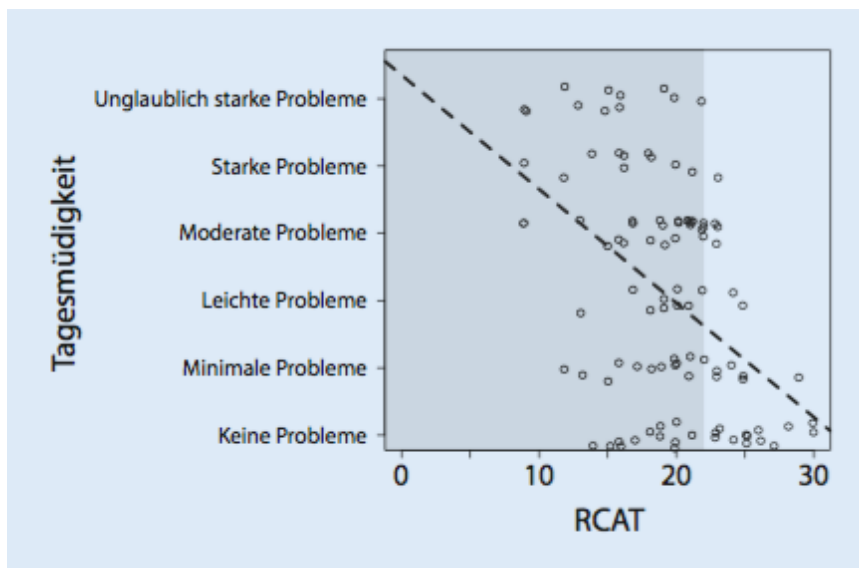


Gráfico 5: Gráfico relativo ao grau de sonolência diurna (eixo dos yy) conforme o score RCAT (eixo dos xx). Verifica-se que a correlação estabelecida é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior o controlo da doença, menor sonolência diurna.¹⁷

Existem outros estudos acerca da rinite alérgica que atestam as conclusões anteriormente retiradas. O “The SOMNIAAR study”, bem mais abrangente que os estudos anteriores (2275 pacientes) e que diz respeito a uma realidade mais próxima da nossa – o estudo foi realizado em Espanha – conclui que a qualidade do sono está alterada em pacientes com rinite alérgica através da respectiva obstrução nasal, provocando repercussões na performance diária e qualidade de vida.¹⁸ Estabelece ainda que a diminuição da qualidade do sono é tanto maior quanto maior a gravidade da rinite alérgica.¹⁸

Tal como registado anteriormente, o controlo terapêutico da rinite alérgica assume uma grande importância. Assim, podem ser utilizados, por exemplo, anti-histamínicos. Existem anti-histamínicos de primeira e segunda geração, sendo que os primeiros são lipofílicos pelo que conseguem ultrapassar a BHE. Esta situação condiciona um maior grau de sedação quando se utilizam anti-histamínicos de primeira geração.⁵ Os anti-histamínicos são responsáveis também por causar efeitos anticolinérgicos no nariz, olhos e garganta. Para além dos anti-histamínicos, podem ser utilizados os inibidores dos leucotrienos. Podem ainda ser usados corticoides nasais tópicos como primeira linha de actuação, principalmente em quadros de congestão crónica e quadros com sintomatologia exuberante. Estes têm um efeito anti-inflamatório não imediato.^{13,19} Os descongestionantes nasais e a irrigação de soluções salinas são passíveis de ser utilizados

em qualquer patologia que condicione congestão nasal. Em casos de rinite alérgica sazonal, a escolha terapêutica poderá incidir sobre a imunoterapia.^{17,19} Por fim, os cromoglicatos podem ser usados algum tempo antes da exposição a alérgenos como medida profilática em indivíduos susceptíveis.

Desvio do septo nasal

O septo nasal representa a parede interna de cada fossa nasal. Esta parede é composta por uma parte óssea na sua porção mais posterior - lâmina perpendicular do etmoide em cima e vómer em baixo – e por uma parte cartilaginosa na sua porção mais anterior.¹⁰ Designa-se por desvio do septo nasal o fenómeno que diz respeito à existência de flexão lateral ou esporões na superfície da cartilagem anterior do septo. Podem haver, ainda, lateralizações dos constituintes ósseos. A condição retratada anteriormente pode resultar numa alteração da permeabilidade da narina e consequente obstrução nasal. A etiologia traumática constitui a causa mais frequente nos casos de desvio do septo nasal.²⁰

Os indivíduos que têm o septo nasal desviado experienciam alguns sintomas. A sintomatologia associada a esta condição pode incluir a dificuldade na respiração nasal percebida pelo próprio, cefaleias, sensação de pressão nasal, epistaxis e episódios de sinusite.¹³

A obstrução nasal decorrente do desvio do septo nasal pode levar a consequências nefastas para o próprio indivíduo. Desta forma, esta situação pode desencadear uma respiração predominantemente bucal que vai determinar uma menor quantidade de oxigénio inspirado. Para além disso pode condicionar o aparecimento de roncopatia, SAOS ou rinosinusite crónica. Todas estas complicações estão associadas a uma maior fragmentação do sono, pelo que é expectável que, nestas situações, o paciente experiencie uma diminuição da qualidade do sono.

Ao nível das estratégias terapêuticas, podemos distinguir a terapêutica médica e a terapêutica cirúrgica. Em relação à terapêutica médica, distinguem-se os descongestionantes nasais e os corticoides nasais que são utilizados quando há congestão da mucosa ou hipertrofia dos cornetos. Estas duas formas terapêuticas actuam principalmente na diminuição da sintomatologia ao diminuir a dificuldade respiratória. Em relação à terapêutica cirúrgica, distingue-se a turbinectomia e a septoplastia. A turbinectomia subentende a remoção total ou parcial dos cornetos enquanto que a septoplastia subentende a correcção do desvio do septo. A septoplastia está indicada no desvio do septo com sintomatologia acompanhante, sendo que beneficia a maior parte

dos pacientes uma vez que permite eliminar um factor predisponente para o desenvolvimento de rinossinusite crónica e de outras complicações.^{13,21}

Num estudo em que foi avaliada, através do questionário NOSE²², a melhoria clínica em termos de qualidade de vida em 52 pacientes com obstrução nasal submetidos a septoplastia e turbinectomia do corneto inferior, concluiu-se que há uma melhoria estatisticamente significativa nos scores obtidos 3 meses após a cirurgia relativamente aos scores obtidos no pré-operatório. Para além disso, foi determinado que, em média, ao fim do primeiro mês do pós-cirúrgico os pacientes já tinham obtido 87,15% do resultado obtido no término do estudo.²³

Table 1 Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire.

Over the past one month, how much of a problem were the following conditions for you?					
	Not a problem	Very mild problem	Moderate problem	Fairly bad problem	Severe problem
Nasal congestion and stuffiness	0	1	2	3	4
Nasal blockage or obstruction	0	1	2	3	4
Trouble breathing through nose	0	1	2	3	4
Trouble sleeping	0	1	2	3	4
Unable to get air through nose during exercise	0	1	2	3	4

Tabela 3: Questionário NOSE utilizado para caracterizar subjectivamente os sintomas relacionados com a obstrução nasal: congestão nasal, obstrução nasal, dificuldade respiratória pelo nariz, dificuldade em dormir e incapacidade de obter ar através do nariz durante exercício. As 5 variáveis são avaliadas de 0 a 4 conforme a gravidade do problema atribuída pelo próprio a determinada situação, sendo que o somatório da pontuação é multiplicado por 5 até obter o score final numa escala de 0-100.²³

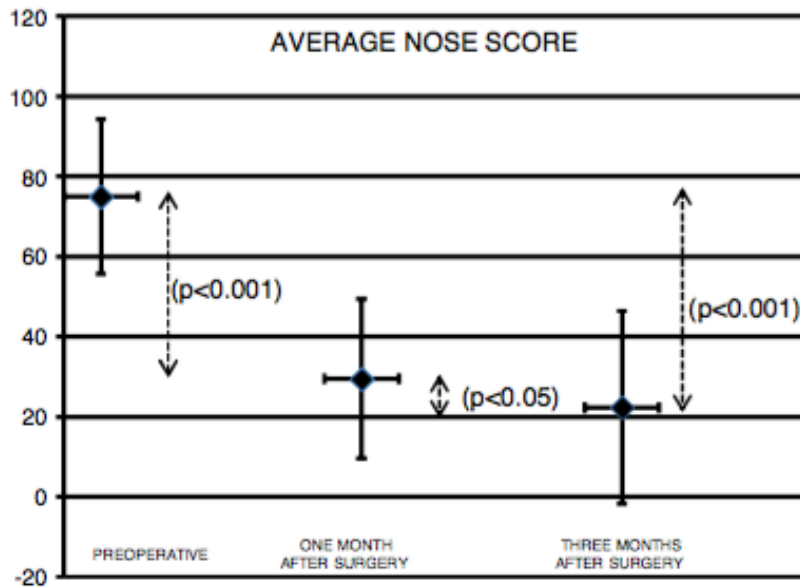


Gráfico 6: Score NOSE médio no período pré-operatório e nos períodos de 1 mês e 3 meses do pós-operatório.²³

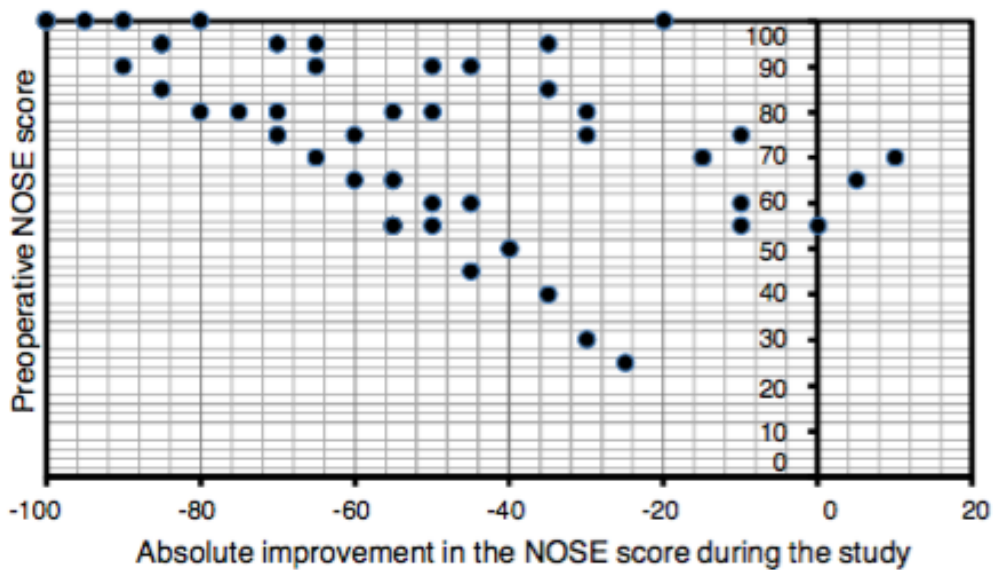


Gráfico 7: Scatter plot que mostra a correlação entre o score NOSE pré-operatório (eixo dos yy) e a melhoria absoluta do score NOSE após 3 meses da cirurgia (eixo dos xx), calculada pela diferença entre o valor do score NOSE no final do estudo e o valor do score NOSE pré-operatório ($r=-0,614$, valor $p<0,001$).²³

Recorrendo a outro estudo que também utiliza o score NOSE para avaliar subjectivamente o sucesso da septoplastia relativamente à sintomatologia causada pela obstrução nasal, conclui-se que a septoplastia oferece uma melhoria estatisticamente

significativa em relação ao desvio do septo nasal.²⁴ Neste estudo, foram avaliados 46 pacientes submetidos a septoplastia com ou sem turbinectomia após tratamento médico sem sucesso. Os resultados mostraram que há melhoria estatisticamente significativa entre o score NOSE pré-operatório e o score NOSE após 3 meses.²⁴

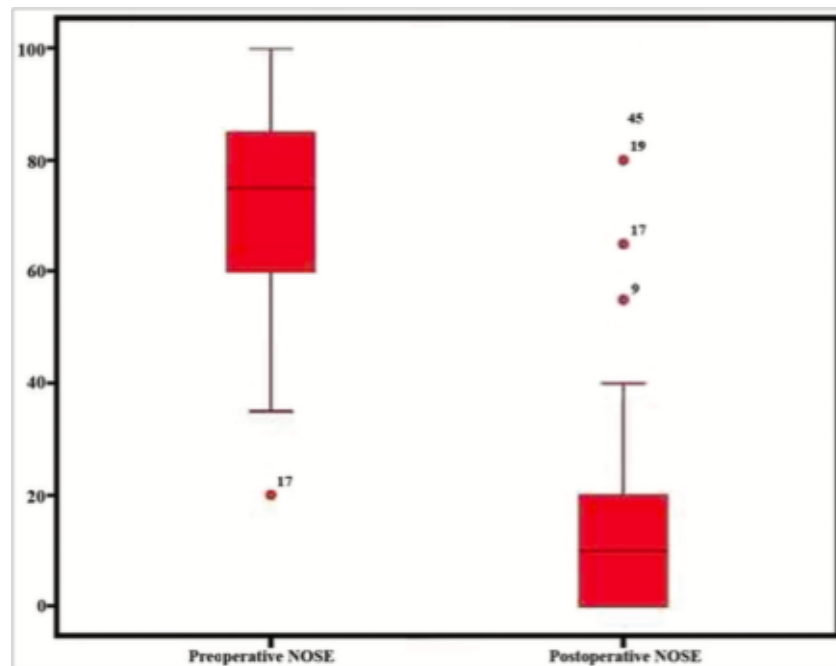


Gráfico 8: Score NOSE pré-operatório e score NOSE pós-operatório (valor $p < 0,001$).²⁴

Para além disso, ficou explícita a forte correlação entre o score NOSE pré-operatório e a melhoria no pós-operatório.²⁴

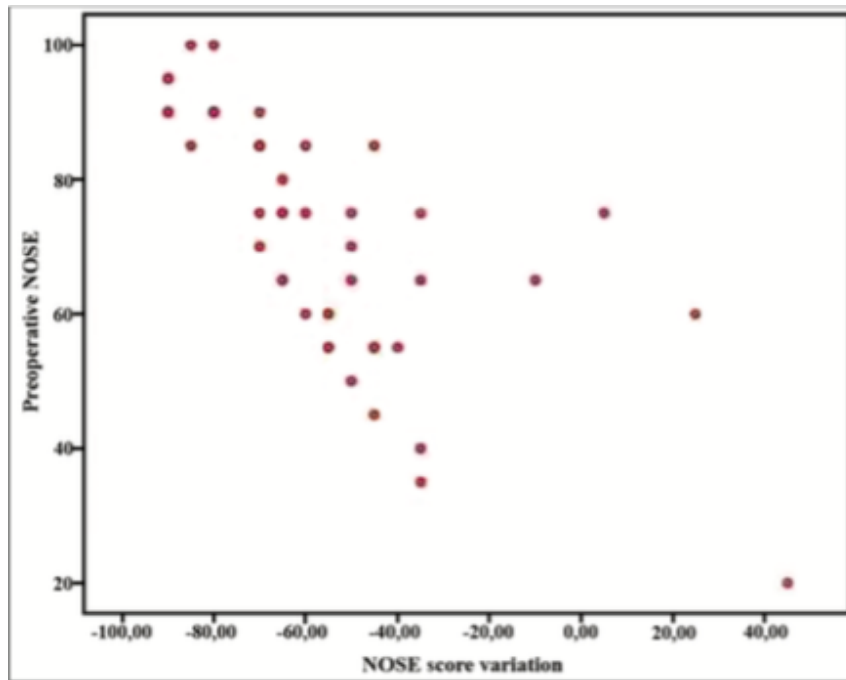


Gráfico 9: Correlação entre o valor do score NOSE pré-operatório (eixo dos yy) e a melhoria absoluta do score NOSE após 3 meses da cirurgia, calculada pela diferença entre o valor do score NOSE no final do estudo e o valor do score NOSE pré-operatório ($r=0,789$, valor $p<0,001$).²⁴

Hipertrofia dos adenoides

Os adenoides constituem estruturas que pertencem ao anel de Waldeyer e que se situam ao nível da túnica mucosa da união entre as paredes superior e posterior da nasofaringe. Estão, assim, colocados numa área anatomicamente relevante.¹⁰

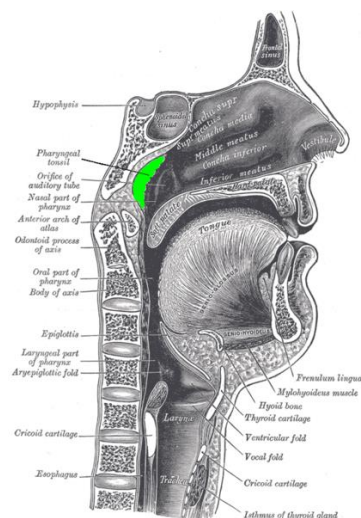


Imagem 2: Adenoides humanas marcadas a verde.²⁵

A criação de memória imunológica é uma das tarefas das estruturas que integram o anel de Waldeyer, pelo que é desaconselhada a remoção dos adenoides numa idade em que o sistema imunitário é muito jovem.^{26,27} Fisiologicamente, é comum notar-se uma hipertrofia dos adenoides em crianças mais jovens ao invés do que acontece durante a adolescência, altura em que se costuma observar uma atrofia dos mesmos. No entanto, a hipertrofia dos adenoides surge, cada vez mais, como causa de obstrução nasal não só em crianças, mas também em adultos.^{27,28} Este aumento da prevalência em adultos relaciona-se, principalmente, com infecções crónicas, tabagismo e aumento da poluição. Para além dos factores ambientais, existem factores genéticos que parecem poder estar na origem desta patologia. Sabe-se que o gene Ugrp2 codifica uma proteína de baixo peso molecular que actua na diferenciação das células epiteliais das VAS. A identificação de certos SNP e combinações deste gene parece ser responsável pelo aumento do risco de desenvolver hipertrofia dos adenoides.²⁹

Ultimamente tem sido efectuada uma associação entre a hipertrofia dos adenoides e malignidade sinonasal, linfoma e infecção por HIV.²⁷

Clinicamente, um doente com hipertrofia dos adenoides apresenta-se com congestão nasal, respiração predominantemente bucal, fácies adenoideu, fala com hiponasalidade e roncopatia.³⁰ Para além disso, em caso de infecção destas mesmas estruturas pode haver drenagem de conteúdo purulento para a mucosa das cordas vocais e laringe, provocando inflamação destas estruturas, da qual pode resultar uma tosse irritativa e incoercível. A sintomatologia clínica apresentada pode conduzir, no período nocturno, à fragmentação do sono.²⁶

Num estudo espanhol que avaliou a qualidade de vida em crianças com idades compreendidas entre os 1 e 17 anos que sofriam de hipertrofia dos adenoides com indicação cirúrgica, concluiu-se que há, efectivamente, uma diminuição da qualidade de vida nestas crianças.³¹ Para além disso, observou-se que há um aumento brutal da qualidade de vida das mesmas após a cirurgia de remoção dos adenoides.³¹ No sentido de caracterizar a qualidade de vida destas crianças foi aplicado um questionário validado em espanhol designado OSA-18 (Anexo), que inclui 18 perguntas divididas em 5 grandes grupos – alterações do sono, sintomas físicos, sintomas emocionais, sintomas diurnos e grau de preocupação do cuidador. A cada pergunta é atribuída uma classificação de 1 a 7 pontos, sendo que os 7 pontos caracterizam uma pior qualidade de vida.

Diagnóstico	Pacientes n (%)
Hipertrofia adenoidea con sintomatología obstructiva de la vía aérea superior	73 (85,8)
Patología obstructiva de sueño	57 (67)
Amigdalitis a repetición	32 (37,6)
Hipertrofia adenoidea con otopatía	26 (30,5)
Hipertrofia adenoidea con SAOS grave	7 (8,2)
Otopatía	3 (3,52)
Adenitis cervical recurrente	2 (2,35)
Absceso periamigdalino recurrente	1 (1,17)

Tabela 4: Indicação cirúrgica para remoção dos adenoides nos pacientes em idade pediátrica que integraram este estudo. Podemos observar que a grande fatia destes pacientes tinha indicação cirúrgica devido à existência de sintomatologia obstrutiva da via aérea superior e por patologia obstrutiva do sono.³¹

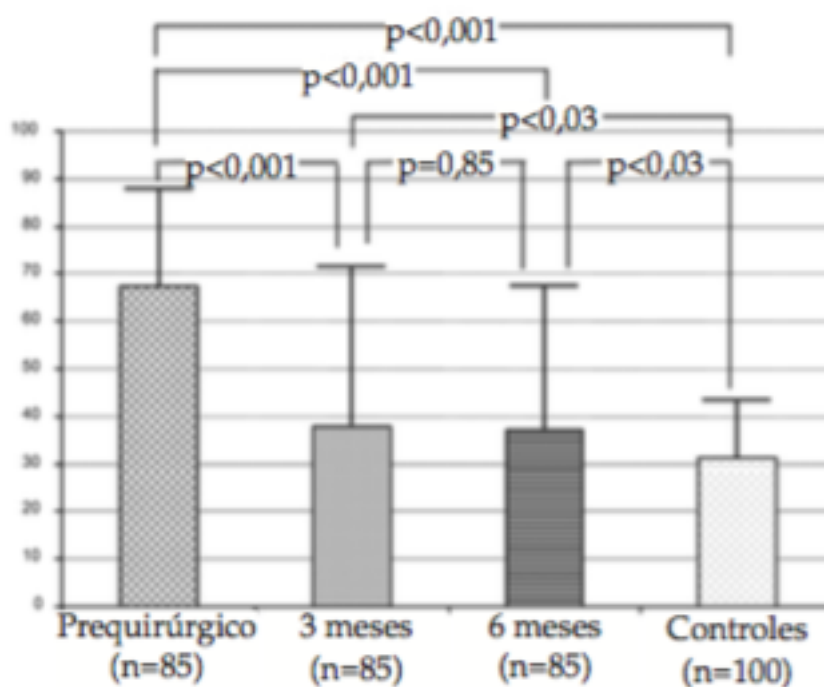


Gráfico 10: Diferença nas pontuações (média + desvio-padrão) do questionário OSA-18 nos diferentes grupos. Os resultados obtidos entre o pré-cirúrgico e o pós-cirúrgico 3 ou 6 meses do grupo estudado ($p < 0,001$) são estatisticamente significativos. Os resultados

obtidos entre os scores obtidos no grupo estudado e no grupo controlo ($p < 0,001$ e $p < 0,03$) também são estatisticamente significativos.³¹

Dominio	Grupo control	Prequirúrgico	3 meses	6 meses
Alteraciones en el sueño	1,55 ± 1,20 (1,43-1,66)	4,09 ± 2,27* (3,84-4,33)	1,33 ± 0,89 (1,23-1,42)	1,44 ± 1,02 (1,33-1,55)
Alteraciones físicas	2,02 ± 1,45 (1,87-2,16)	4,54 ± 2,17* (4,31-4,77)	1,81 ± 1,27 (1,68-1,95)	1,93 ± 1,34 (1,79-2,07)
Alteraciones emocionales	1,97 ± 1,40 (1,81-2,12)	2,98 ± 1,94* (2,74-3,22)	2,04 ± 1,41 (1,86-2,21)	1,95 ± 1,21 (1,8-2,1)
Síntomas diurnos	1,64 ± 1,28 (1,50-1,79)	3,07 ± 2,01* (2,82-3,32)	1,79 ± 1,17 (1,65-1,94)	1,73 ± 1,23 (1,58-1,88)
Preocupación del cuidador	1,53 ± 1,33 (1,40-1,66)	3,70 ± 2,32* (3,45-3,95)	1,40 ± 0,97 (1,30-1,50)	1,48 ± 1,23 (1,35-1,61)
Puntaje promedio por pregunta	1,73 ± 0,24 (1,67-1,79)	3,63 ± 0,67* (3,52-3,74)	1,77 ± 0,30 (1,70-1,83)	1,69 ± 0,24 (1,63-1,75)

Tabela 5: Pontuações totais do grupo controlo e do grupo de estudo no pré-cirúrgico e no pós-cirúrgico de 3 e 6 meses obtidas de acordo com o questionário OSA-18. No domínio das alterações do sono, podemos observar que são estatisticamente significativos os valores obtidos e que a hipertrofia dos adenoides tem um papel fulcral na origem das alterações associadas ao sono.³¹

Confirma-se, assim, a influência que a hipertrofia dos adenoides pode ter na indução de alterações do sono e na fragmentação do mesmo.³¹

Incluem-se nas possíveis complicações desta patologia a sinusite crónica por bloqueio da drenagem do muco nasal, as otites médias de repetição por obstrução do orifício faríngeo das trompas de Eustáquio, a SAOS³⁰ e as anomalias do crescimento e do desenvolvimento crânio-facial.³²

Relativamente à terapêutica, num quadro de instalação aguda deve-se recorrer a antibioterapia associado a esteroides orais ou nasais. De acordo com estudos efectuados, patologias como a hipertrofia dos adenoides ou a SAOS associam-se ao aumento da expressão de vários mediadores de resposta inflamatória, pelo que respondem à utilização de anti-inflamatórios como os corticosteroides intranasais.³⁰ Desta forma, ocorre diminuição da produção de citocinas pro-inflamatórias com regressão da hipertrofia dos adenoides e consequente diminuição da resistência das VAS ao nível do nariz, amígdalas e adenoides.³⁰ A utilização de corticosteroides intranasais mostra uma diminuição da taxa de cirurgias para resolução deste problema.³⁰ Outro estudo demonstrou que a utilização de propionato de fluticasona nasal eliminou a necessidade de cirurgia em 76% dos

pacientes.³³ Por outro lado, em quadros de ausência de resposta à terapêutica médica ou recidiva da doença, deve-se recorrer à terapêutica cirúrgica.²⁷

Fragmentação do sono

A fragmentação do sono é uma das principais complicações da obstrução nasal nocturna, sintoma comum da patologia do foro rinológico.

Ao longo do período de sono normal, surgem microalertas e microdespertares com breves interrupções do sono que não alteram a estrutura normal do sono. Estes têm origem em estímulos internos ou externos e tornam-se mais frequentes com o aumento da idade. Estes microdespertares condicionam uma activação do EEG devido a um aumento brusco da actividade cortical que condiciona um despertar que não é perceptível ao próprio indivíduo.³⁴

Por outro lado, podem surgir alertas e despertares associados a interrupções do sono que condicionam a alteração da estrutura do mesmo. Podem ter origem em estímulos externos como ruídos ou em estímulos internos como a hipoxemia, a hipercapnia ou movimentos.³⁴ A obstrução nasal durante o sono é um dos responsáveis primários pela hipoxemia e hipercapnia registada durante o sono. Consequentemente, é responsável pela fragmentação do sono e alteração da estrutura deste que pode ter consequências nefastas ao nível da qualidade de vida do indivíduo e ainda ao nível do desempenho correcto das funções inerentes ao sono.

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Epidemiologia

A SAOS é uma patologia muito frequente. É uma doença crónica, evolutiva e com elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. É das patologias mais frequentes dentro de todas as doenças do sono e provoca fragmentação e alteração da estrutura do sono.

É, actualmente, estimado que cerca de 75% dos doentes com SAOS severa estão por diagnosticar, sendo que nestas situações estima-se um aumento da mortalidade até 3,8 vezes e um aumento da morbilidade cardiovascular até 5,2 vezes.³⁵ Estima-se ainda que a SAOS seja responsável por gerar custos associados de 3,4 biliões de dólares anuais nos EUA.³⁶ Sabe-se que os riscos associados a esta doença são directamente proporcionais à idade e que afecta em maior número indivíduos do sexo masculino e do

sexo feminino após a menopausa. A SAOS é, em Portugal, uma possível causa de invalidez por sonolência diurna e/ou perturbações da função cognitiva, especialmente em determinados grupos laborais como motoristas, profissionais de voo e outros.

Fisiopatologia e factores de risco

A SAOS apresenta factores de risco bem conhecidos como a idade, a obesidade, o facto de ser do sexo masculino, o aumento do perímetro do pescoço, os hábitos tabágicos e alcoólicos, a presença de alterações crânio-faciais e o consumo de fármacos como hipnóticos ou sedativos. A fisiopatologia desta doença é complexa e não totalmente esclarecida. Contudo, é amplamente aceite o facto de que a sequência de acontecimentos que determina esta doença tem origem na incapacidade de manter a VAS permeável durante o sono. A manutenção da permeabilidade da via aérea durante o sono está intimamente relacionada com o tónus muscular.

Assim sendo, podem ser registadas descoordenações entre a contração diafragmática e a contração de outros músculos inspiratórios em relação à pressão exercida pelos músculos dilatadores da VAS para contrapor a pressão transfaríngea negativa iniciada pela inspiração. Esta situação corresponde a um verdadeiro reflexo que ocorre perante as mudanças de pressão ao nível da via aérea durante a respiração. Os receptores localizados na via aérea enviam aferências para os centros respiratórios centrais a indicar essas mudanças de pressão e, a partir destes, são enviadas eferências que condicionam ou não a activação dos músculos dilatadores faríngeos. No entanto, uma falha neste circuito, principalmente nos receptores periféricos da pressão, vai condicionar um mau funcionamento deste reflexo e vai contribuir para uma diminuição da permeabilidade das VAS, condicionando a existência de SAOS.³⁷

Para além disso, pensa-se que o músculo genioglosso possa também estar envolvido na fisiopatologia desta doença uma vez que tem várias unidades musculares com diferentes tarefas funcionais no processo respiratório através da posição da língua.^{38,39}

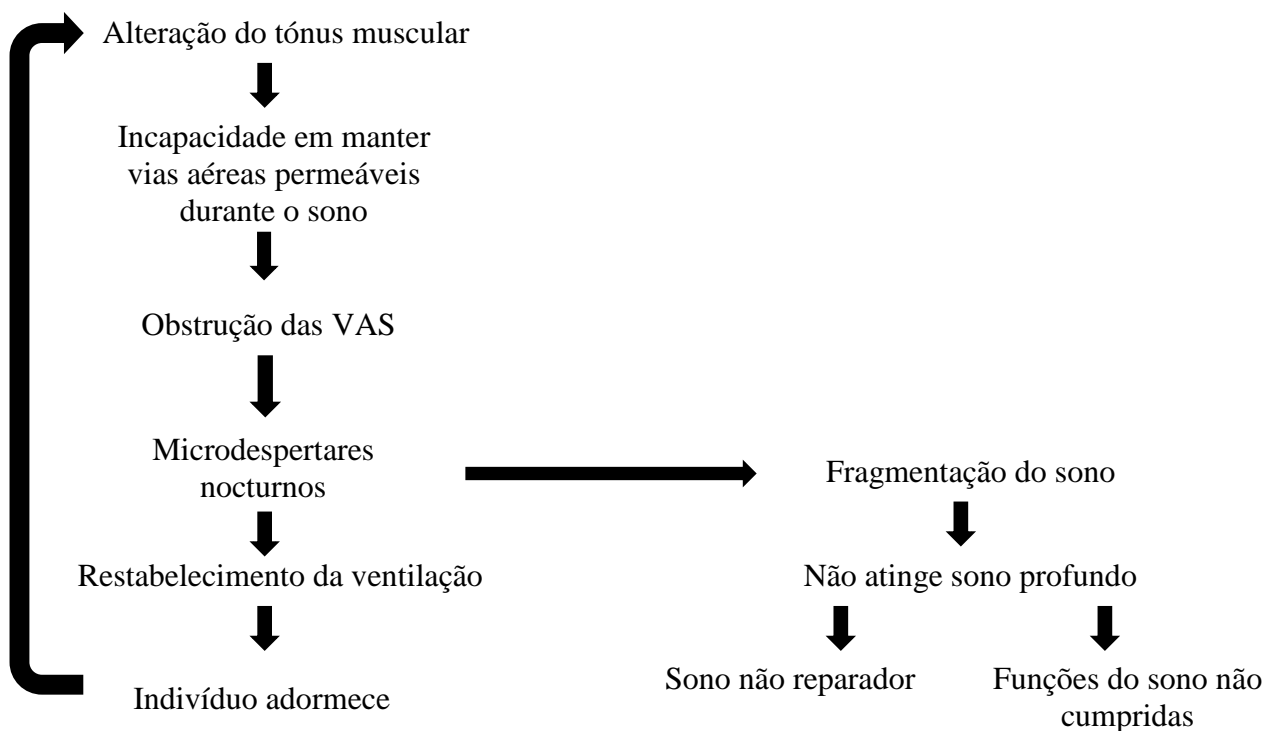
A posição e rigidez de estruturas como o palato, úvula e faringe são determinantes na permeabilidade da VAS. McWorther demonstrou, por exemplo, que a estimulação do músculo levantador do véu palatino provoca diminuição da colapsabilidade da VAS.⁴⁰

Os músculos que se inserem no hioide parecem desempenhar um papel importante ao nível da dilatação das VAS. Assim, a tarefa combinada dos músculos geniohioide e milohioide provoca o movimento do hioide para cima e para a frente enquanto que a

tarefa combinada dos músculos esternohioide e tirohioide provoca o movimento do hioide na direcção caudal. Desta forma o funcionamento correcto de ambos os grupos musculares é importante na manutenção da permeabilidade das VAS através do movimento ventral/caudal do hioide.⁴¹

Verificou-se num estudo feito em ratos que a roncopatia é responsável por, através da vibração, induzir precocemente um processo inflamatório (sobreexpressão de TNF- α) nas estruturas que compõem as vias aéreas.⁴² Esta inflamação é responsável por induzir disfunção contráctil muscular, perda de aferências sensitivas e reactividade vascular descoordenada em estruturas faríngeas que vão acabar por comprometer o reflexo iniciado pela pressão negativa inspiratória e, consequentemente, a permeabilidade das VAS.⁴³

Desta forma, a fisiopatologia da SAOS pode ser resumidamente explicada de acordo com o seguinte esquema:



A ocorrência de eventos respiratórios durante o sono como apneias ou hipopneias condiciona dessaturações periódicas da hemoglobina. Por sua vez, os microdespertares relacionam-se com descargas adrenérgicas.

Apresentação Clínica

Os indivíduos que sofrem de SAOS apresentam, habitualmente, sintomatologia relacionada com a doença. Assim sendo, podemos distinguir os sintomas em sintomas diurnos (habitualmente referidos pelo próprio) e sintomas nocturnos (habitualmente referidos pelo acompanhante).

Em relação aos sintomas diurnos destaca-se a hipersonolência diurna, definida como urgência inapropriada em dormir que começa por acontecer em actividades sedentárias como ver televisão ou ler e evolui para actividades não sedentárias como reuniões ou conversas. É habitualmente causada pelo sono fragmentado e insuficiente.⁴⁴ Segundo alguns estudos, a SAOS apenas tem impacto na mortalidade quando acompanhada deste sintoma^{45,46}, porém este é também o sintoma mais comum nestes pacientes, pelo que o risco de mortalidade está praticamente sempre presente. A utilização do ESS traduz com fiabilidade o nível geral de sonolência durante o dia.⁴⁷

As cefaleias matinais são referidas por 50% dos doentes e são habitualmente descritas como generalizadas com duração de 1 a 2 horas.^{48,49} Estas ocorrem devido ao facto dos microdespertares condicionarem uma diminuição nocturna da saturação periférica de oxigénio. Desta forma, ocorre hipercapnia que condiciona uma vasodilatação cerebral. Esta vasodilatação cerebral conduz a um aumento da pressão intracraniana, pelo que os doentes têm cefaleias matinais.^{50,51}

Podem também surgir alterações neurocognitivas que podem afectar as funções executivas, a coordenação motora, a memória e a concentração. Admite-se que a fragmentação do sono está na génese destas disfunções. Estudos realizados demonstraram que 9% dos pacientes com SAOS tinham défices de memória e que 15-42% dos pacientes com SAOS tinham dificuldades em realizar funções executivas.^{52,53} Para além disso, outros estudos em que participaram pacientes com SAOS grave e em que se recorreu a avaliação através de ressonância magnética, verificou-se efectivamente que havia alteração da actividade mental⁵⁴⁻⁵⁷ e que o tratamento com pressão positiva contínua em indivíduos com SAOS grave apenas reverte parcialmente os défices psicomotores.^{53,58,59}

Os doentes queixam-se ainda de diminuição da qualidade de vida. Esta é mais frequente quanto maior o score ESS. É, também, muito frequente a presença de sintomas depressivos, os quais melhoram com o tratamento da SAOS e, consequentemente, levam à melhoria da qualidade de vida.^{60,61}

Outros sintomas diurnos incluem cansaço ao despertar, diminuição da acuidade auditiva, diminuição da libido, disfunção erétil, ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional e agressividade.

Em relação aos sintomas noturnos, destaca-se a roncopatia que costuma estar presente em cerca de 70 a 95% dos pacientes com SAOS.⁶² A roncopatia isolada é muito frequente, pelo que constitui um sintoma pouco específico de SAOS. Desta forma, constitui um sintoma que, habitualmente, já está presente há muito tempo aquando do diagnóstico de SAOS porém pode ser referido um aumento da intensidade deste sintoma nos últimos tempos. Esta situação pode ser grave na medida em que pode ser a origem de discussões com o parceiro de cama, havendo até um estudo que refere que 46% dos pacientes dormem num quarto diferente do parceiro.⁶³ A ausência deste sintoma faz com que seja muito menos provável o diagnóstico de SAOS.⁶⁴ Adquire especial importância questionar o parceiro de cama acerca deste sintoma visto que 75% dos pacientes com roncopatia, negam ressonar.⁶⁵

Em relação às apneias ou paragens respiratórias, constituem outro dos sintomas noturnos mais frequentes nos pacientes com SAOS, sendo que 75% dos parceiros de cama testemunham estes fenómenos.^{66,67} Na SAOS suave, os episódios de apneia costumam associar-se à manutenção de movimentos respiratórios e terminam com sons ruidosos, movimentos corporais e um microdespertar. Na SAOS grave, os episódios de apneia costumam associar-se a cianose e paragem dos movimentos respiratórios, pelo que pode causar grande preocupação ao parceiro de cama. Após o período de apneia, os movimentos são frequentes e, por vezes, violentos. Os próprios doentes raramente se apercebem destes fenómenos.

Outro dos sintomas noturnos são as crises de sufocação. Estas crises que ocorrem em 18 a 31% dos pacientes com SAOS^{63,68,69} também podem ser denominadas de dispneias noturnas e estão normalmente associadas a sentimentos de pânico e ansiedade durante alguns segundos e culminam com o despertar. Desta forma, acontece que nos períodos em que ocorrem as apneias/hipopneias há uma diminuição da pressão intratorácica associada a um aumento do esforço inspiratório para ultrapassar a obstrução das VAS. Assim, há aumento do retorno venoso que condiciona um aumento da pressão dos capilares pulmonares que leva, então, à sensação de dispneia.^{70,71}

A sudção noturna é outro dos possíveis sintomas noturnos que se deve ao elevado esforço respiratório que ocorre por obstrução repetida das vias aéreas. Por vezes,

surge associada a uma manifestação de instabilidade autonómica. Ocorre tipicamente no pescoço e região superior do tórax.^{68,69}

Os pacientes com SAOS podem ainda referir queixas de RGE. Estas ocorrem em cerca de 73% dos pacientes com SAOS.^{72,73} De acordo com um estudo, os pacientes com SAOS têm 3 vezes mais probabilidade de desenvolver e apresentar sintomas de RGE em relação à população normal.⁷⁴ A explicação para esta ligação pode ser explicada pelo facto da obstrução das VAS levar ao aumento da pressão intra-abdominal, que se junta a uma pressão intratorácica negativa. Estas duas condições promovem um aumento do gradiente de pressão transdiafragmática que, por sua vez, leva à existência de RGE. A existência de RGE tem implicações negativas na SAOS, uma vez que a chegada do refluxo ao compartimento laringo-faríngeo conduz a um despertar. Assim, o RGE tem um efeito cumulativo ao nível da fragmentação do sono na presença de SAOS.⁷⁵ O tratamento com pressão positiva por via nasal resultou numa diminuição de 48% na frequência de sintomas nocturnos associados ao RGE pelo que se conclui que o tratamento com CPAP é benéfico para a diminuição dos sintomas de RGE.⁷⁶

Outro dos sintomas apresentados pelos pacientes com SAOS é a nictúria. A sua presença é condicionada pelo aumento da pressão intra-abdominal e pelo aumento da secreção de ANP que leva a um aumento do volume total de urina.⁷⁷ É, muitas vezes, difícil para o próprio doente conseguir perceber se foi a vontade de urinar que o acordou ou se sentiu vontade de urinar após ter despertado por outra qualquer razão.⁷⁸

Outros sintomas nocturnos incluem a salivação excessiva, o sono agitado e o bruxismo.

Para além da sintomatologia explanada anteriormente, existem sinais clínicos associados à SAOS como a obesidade. A obesidade é um dos sinais que habitualmente estão presentes em indivíduos com SAOS, sendo que esta relação é verdadeira principalmente em mulheres. Estima-se que um IMC superior a 25 Kg/m² está associado a SAOS com uma sensibilidade de 93% e especificidade de 74%.⁷⁹

Outro dos sinais clínicos possivelmente presentes em indivíduos com esta doença é o aumento da circunferência do pescoço. Este sinal constitui um dado preditivo valioso e fiável de SAOS e deve ser medido nas consultas.^{66,80,81} Segundo Katz, o valor médio da circunferência do pescoço medida ao nível da porção superior da membrana cricotiroideia em indivíduos saudáveis era de 39,6 cm (margem de erro de 4,5 cm), enquanto que em indivíduos com SAOS era de 43,7 cm (margem de erro de 4,5 cm).⁸² De acordo com Likewise, um valor igual ou superior a 40 cm de circunferência do pescoço estava

associado a SAOS com sensibilidade de 61% e especificidade de 93%.⁸³ Assim sendo, uma medição da circunferência do pescoço igual ou superior a 40 cm deve levantar a suspeita de SAOS e deve fazer com que essa hipótese seja investigada.

As alterações crânio-faciais como o retrognatismo e o palato duro arqueado são sinais possivelmente presentes nestes doentes.⁸³ Outra alteração crânio-facial de relevo é a existência de click à palpação da ATM. Segundo Kushida, existem 4 parâmetros crânio-faciais indicativos de estreitamento da via aérea que são a distância intermolar do maxilar superior, a distância intermolar da mandíbula, a altura do palato e a sobreposição dentária.⁸³

Outro dos sinais clínicos que podem estar presentes na SAOS são as alterações faríngeas. Deste modo, situações como a macroglossia devem alertar o profissional de saúde para esta patologia. A macroglossia está, por vezes, associada a descamação lateral da língua pelos dentes adjacentes. Outras alterações faríngeas incluem o eritema ou edema da úvula e a hipertrofia amigdalina ou dos tecidos adjacentes, que é uma causa frequente em crianças. O grau de obstrução orofaríngea pode ser classificado pelo score Mallampati que é obtido através da avaliação visual do tamanho, altura e largura do palato mole e úvula. O risco de ser diagnosticado com SAOS aumenta para o dobro por cada grau de aumento no score Mallampati.⁸⁴

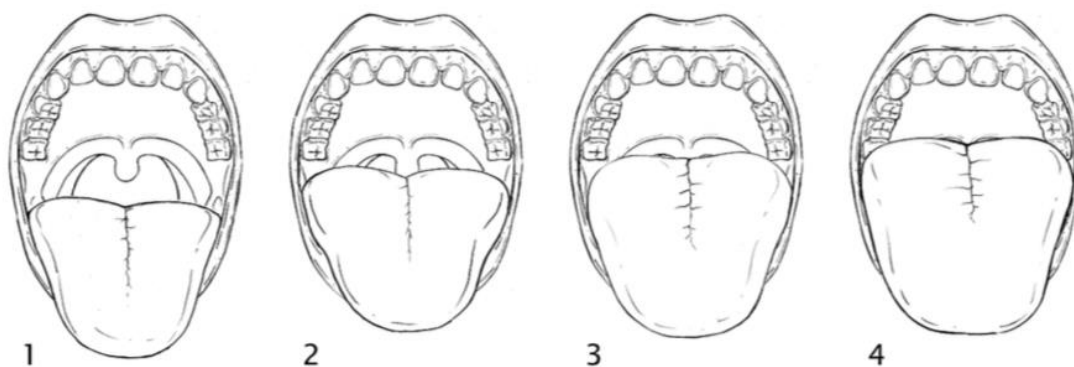


Imagem 3: Score Mallampati: 1- Pilares amigdalinos, úvula e palato mole visíveis; 2 – Visibilidade parcial dos pilares amigdalinos, úvula e palato mole; 3 – Base da úvula e palato duro visíveis; 4 – Apenas visível o palato duro.⁸⁵ O score Mallampati foi inicialmente criado com o propósito de atribuir um grau de 1 a 4 relativo à dificuldade de entubação aérea, dependendo do tamanho relativo e posição de estruturas como o palato mole, a úvula, a língua e os pilares amigdalinos.⁸⁶ A laringoscopia directa é, sem dúvida, a melhor forma de avaliar possíveis obstruções dinâmicas ou estáticas da faringe, nomeadamente ao nível do espaço retroglosso e no retropalato que são locais habituais

de obstrução durante o sono. Apesar disso, o score Mallampati constitui um importante preditor independente da presença e da gravidade da SAOS.

As anormalidades dentárias como a sobreposição ou má-oclusão dentária são outro dos sinais clínicos que podem surgir no contexto de SAOS. Estas tendem a reflectir deficiências maxilomandibulares e possível preenchimento ou obstrução das VAS.

As anormalidades nasais são sinais clínicos relativamente frequentes no contexto da SAOS, podendo contribuir significativamente para o aumento da resistência das vias aéreas superiores.⁸⁷ Dentro das anormalidades nasais, destacam-se as alterações do tamanho e simetria das narinas, a colapsabilidade das asas do nariz aquando da inspiração⁸⁸, a evidência de trauma nasal com ou sem desvio do septo e ainda a hipertrofia do corneto inferior. A obstrução nasal em crianças pode levar a que a respiração seja efectuada pela boca de forma crónica e resultar, secundariamente, num desenvolvimento crânio-facial anormal.

Diagnóstico

O diagnóstico de SAOS inclui a realização de uma polissonografia durante a noite sob supervisão de um técnico habilitado. Pode ser realizada no domicílio por questões de doença ou imobilidade do doente, porém é mais adequado a realização da polissonografia em laboratório. A CIDS apresenta os critérios para o diagnóstico da SAOS. Assim sendo, o critério A é clínico e define a presença de, pelo menos, 1 dos seguintes: sonolência excessiva diurna, sono não reparador, fadiga ou insónia, acordar devido a pausas respiratórias ou sensação de asfixia, relato do companheiro de pausas respiratórias durante o sono ou de ressonar alto. Por seu lado, o critério B define a presença igual ou superior a 5 eventos respiratórios obstrutivos detectáveis de apneia, hipopneia ou DRER por hora de sono ($IDR \geq 5/h$) com evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento. O critério C define uma situação idêntica ao critério B mas aponta para um $IDR \geq 15/h$.

O diagnóstico de SAOS pode ser efectuada perante duas situações. Assim, a SAOS pode ser diagnosticada mediante a presença conjunta dos critérios A e B ou mediante a presença única do critério C.⁸⁹ Um critério que deve estar sempre cumprido para efectuar o diagnóstico relaciona-se com o facto dos episódios não poderem ser

melhor explicados por outro distúrbio de sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicação ou distúrbio por uso de substâncias.

Relativamente à gravidade da SAOS, esta prende-se com a quantidade de eventos respiratórios por hora. Sendo assim, pacientes com SAOS cujo IDR esteja entre os 5 e os 15 eventos respiratórios por hora têm doença ligeira. Por sua vez, pacientes com SAOS cujo IDR esteja entre os 15 e os 30 eventos respiratórios por hora têm doença moderada. Por fim, pacientes com SAOS cujo IDR seja igual ou superior a 30 eventos respiratórios por hora têm doença grave.

A Síndrome de Resistência das Vias Aéreas Superiores estabelece-se como um diagnóstico de exclusão na ausência de critérios de diagnóstico que permitam o diagnóstico da SAOS.⁹⁰

Existem estudos que avançam com a possibilidade de identificar eventuais marcadores diagnósticos para a SAOS. Alguns dos marcadores que têm vindo a ser estudados a este nível são a PCR e a hs-PCR. Acredita-se que tanto um como outro são possíveis biomarcadores para esta doença.⁹¹

Tratamento

Após estabelecimento do diagnóstico de SAOS, a abordagem desta doença inclui a determinação da gravidade clínica, tal como referido anteriormente, e a elaboração de um plano terapêutico adequado. Relativamente ao plano terapêutico, não existe um único plano terapêutico estabelecido para todos os pacientes. Em vez disso, há necessidade de personalizar a escolha terapêutica de acordo com o quadro clínico, visto que se trata de uma patologia multifactorial. Ainda assim, os objectivos da acção terapêutica são semelhantes para todos os pacientes e inclui a normalização da ventilação, a correcção da hipoxemia, a melhoria generalizada da arquitectura do sono e a correcção dos eventos respiratórios, dos despertares nocturnos e da roncopatia.

As opções terapêuticas disponíveis são várias e incluem as recomendações higieno-dietéticas, a ventilação não invasiva, os dispositivos bucais, a terapêutica farmacológica e a terapêutica cirúrgica. Todas estas opções terapêuticas podem ser efectuadas de forma individual ou então de forma conjunta de forma a aumentar o sucesso terapêutico.

Relativamente às recomendações higieno-dietéticas, incluem-se neste lote de recomendações a necessidade de efectuar a higiene do sono, evitar o consumo de álcool, tabaco e sedativos, evitar a posição de decúbito dorsal, perder peso e efectuar medicação

tópica nasal para o tratamento de doenças alérgicas das vias aéreas no sentido de diminuir a resistência ao fluxo aéreo nas cavidades nasais.⁹² Para além disso, é importante evitar a privação do sono, visto que esta é responsável por diminuir a sensibilidade dos quimiorreceptores de hipoxemia e hipercapnia durante a vigília, o que condiciona uma menor resposta ao despertar e prolonga o número e período de apneias e hipopneias durante o sono.

A ventilação não invasiva com pressão positiva constitui o tratamento de referência e de maior eficiência comprovada. É uma técnica segura que consiste na administração nasal de uma pressão positiva de ar com o intuito de provocar uma dilatação pneumática das VAS, impedindo, desta forma, o colapso faríngeo durante esse período. Para além de impedir o colapso faríngeo, permite redução do edema e redução da congestão da mucosa faríngea. Estes efeitos são provocados por microtraumatismos atribuíveis à roncopatia característica da SAOS. A quantidade de pressão positiva necessária pode variar durante a noite devido ao estadio do sono e posição corporal, pelo que é previamente aferida através de métodos diferentes conforme a forma de aplicação usada na ventilação não invasiva. Assim sendo, as formas de aplicação da ventilação não invasiva incluem o CPAP⁹³, o auto-CPAP⁹⁴, o BÍ-Nível^{93,95,96}, o Servoventilador⁹⁷⁻⁹⁹ e o CPAP com alívio expiratório¹⁰⁰.

As próteses bucais ou AIO constituem dispositivos que se colocam na boca com o objectivo de aumentar o diâmetro das VAS através do aumento do tónus da língua e ainda de prevenir a rotação mandibular no sono. Desta forma, consegue-se uma diminuição do número de eventos respiratórios por obstrução das VAS.^{101,102} Podem ser distinguidos dois tipos de AIO. Assim sendo, temos os aparelhos retentores linguais e os aparelhos reposicionadores linguais ou de avanço mandibular, que são os mais usados.^{92,103}

Relativamente à terapêutica cirúrgica, esta deve ser escolhida de forma individualizada. Raramente constitui a primeira linha de terapêutica e é enquadrada, frequentemente, numa perspectiva de terapia multidisciplinar. O recurso à cirurgia é efectuado, na maior parte das vezes, em situações de dificuldade na adesão à terapêutica com pressão positiva, em situações graves de SAOS cuja origem se relaciona com anomalias anatómicas e em situações em que o local do suposto colapso da VAS se situa ao nível da faringe.⁹² Incluem-se nas possíveis estratégias cirúrgicas a reconstrução nasal através de septoplastia ou turbinectomia e cauterização linear dos cornetos nasais inferiores¹⁰⁴, a UPFP, a LAUP^{92,105}, a radiofrequência do palato mole e base da

língua^{105,106}, a amigdalectomia, a adenoidectomia, a glossectomia¹⁰⁷, cirurgias crânio-faciais como o avanço do músculo genioglosso e o avanço maxilomandibular^{105,107,108} e, por fim, a traqueostomia¹⁰⁷.

Sono

Fases do sono

Tal como visto anteriormente, a possibilidade de ter as VAS obstruídas durante a noite provocam complicações em relação ao sono. O sono é um estado de imobilidade parcial durante o qual estamos parcialmente desconectados do ambiente que nos rodeia. O sono é caracterizado por critérios comportamentais (mobilidade nula ou ligeira, olhos fechados, resposta reduzida a estímulos exteriores, posição característica, reversibilidade) e critérios neurofisiológicos que são identificados através de EEG – lentificação da electrogénese cerebral em primeiro lugar oscilante e depois persistente -, EOG – movimentos oculares lentos no sono N-REM e movimentos oculares frequentes e sacádicos no sono REM – e EMG – redução do tónus muscular.¹⁰⁹ A polissonografia inclui o registo destes três parâmetros bem como de outros como a oximetria, o fluxo aéreo, o ECG ou os movimentos respiratórios.

O sono compreende 3 estadios. Assim sendo, numa primeira fase o indivíduo encontra-se no estado de vigília, ou seja, um despertar transitório e fisiológico após um ciclo de sono. Numa segunda fase, o indivíduo entra numa fase de sono lento ou sono N-REM e que compreende 75 a 80% do período total de sono. Por fim, o indivíduo entra na fase de sono paradoxal ou sono REM que compreende 20 a 25% do período total de sono, sendo que no fim desta fase volta a ter um despertar transitório. Estes estadios repetem-se sequencialmente ao longo do sono, constituindo vários ciclos de sono. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos e em cada noite completam-se cerca de 5 ciclos.¹⁰⁹ Apesar da contínua repetição destes ciclos de 90 minutos, nem todos os ciclos têm as mesmas características, ou seja, nem todos os estadios têm a mesma preponderância relativa nos vários ciclos. Assim sendo, na fase inicial do sono há uma maior preponderância relativa da fase N-REM enquanto que na fase final do sono existe uma maior preponderância relativa da fase REM. A fase REM assume também maior preponderância relativa sobre o sono N-REM em crianças quando comparado com o sono de um adulto.

O estadio de sono lento/N-REM subentende apenas 3 fases.^{110,111} Assim sendo, na fase 1 do sono N-REM ocorre uma transição vigília-sono, surgindo um padrão de baixa

voltagem no EEG com frequências entre os 2 e 7 Hz. Desaparece a actividade alfa, podendo surgir ondas teta. O indivíduo pode acordar facilmente durante esta fase do sono e experiencia alguns espasmos musculares que são responsáveis por sensações repentinas de queda. Na fase 2 do sono lento/N-REM surgem os complexos K e os fusos, podendo haver uma sobreposição. Os complexos K têm uma duração superior a 0,5 s e uma amplitude superior a 2 vezes a actividade basal. São prováveis respostas a estímulos intrínsecos e surgem com um componente negativo proeminente e assimétrico seguido por um componente positivo mais lento ou por uma actividade de base do EEG. Um adulto saudável apresenta 1 a 3 complexos K por minuto e a verificação de grupos abruptos de complexos K associados a ondas delta corresponde, provavelmente, a microdespertares.¹¹⁰⁻¹¹² Os fusos, por sua vez, surgem segundo um padrão de actividade rítmica do EEG com frequências variáveis entre 12 e 14 Hz. Têm duração superior a 0,5 s e amplitude máxima nas derivações centrais. Estas ondas ocorrem por surtos com forma fusiforme e podem associar-se a espasmos musculares.¹¹⁰⁻¹¹² A actividade cerebral diminui drasticamente e a temperatura corporal também. A fase 3 do sono N-REM é caracterizada por um padrão EEG de actividade lenta, salientando-se a presença de ondas delta com frequências entre 0,5 a 2 Hz e amplitude superior a 75 μ V.^{110,111} Nesta fase, podem estar presentes fusos do sono e complexos K.¹¹⁰⁻¹¹² Esta é a fase do sono N-REM em que o sono é mais profundo, sendo mais difícil ser-se acordado neste período. Esta mesma fase torna-se importante para que o indivíduo se sinta revigorado na manhã seguinte. O sono N-REM é importante para o descanso/relaxamento do indivíduo e para a secreção de hormona do crescimento, principalmente em crianças e adolescentes. O sono N-REM coincide com a diminuição do nível de actividade colinérgica durante o sono.

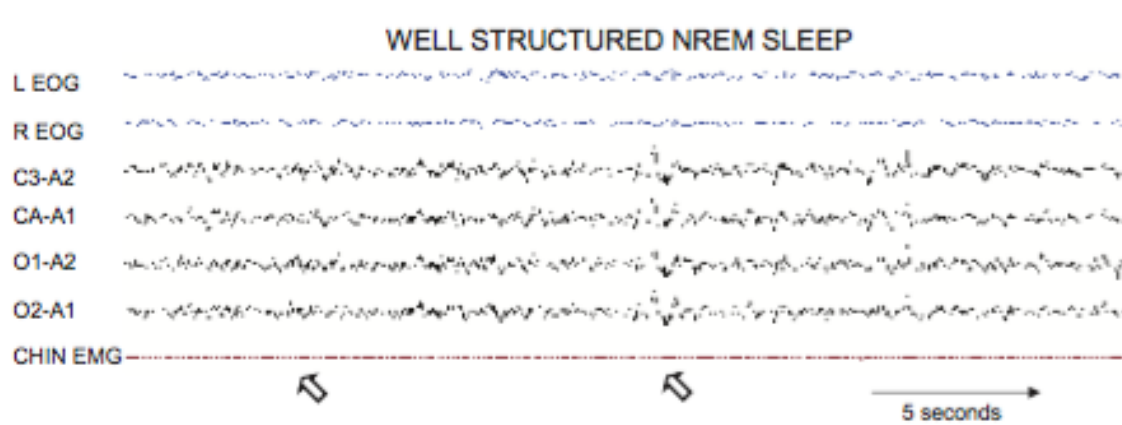


Imagem 4: Polissonografia representativa de um período de sono NREM bem estruturado. É possível visualizar complexos K bem estruturados e a actividade fusiforme/fusos (marcado pela seta à direita). Legenda: L EOG – Electrooculograma esquerdo; R EOG – Electrooculograma direito; C3-A2 e C4-A1 – Electroencefalograma coronal; O1-A2 e O2-A1 – Electroencefalograma occipital; CHIN EMG – Electromiograma do mento.¹¹³

O estadio de sono REM/sono paradoxal é um período do sono em que se regista a existência de períodos de actividade mental com actividade EEG dessincronizada, com baixa voltagem e elevada actividade cortical. É, assim, nesta fase que surgem os sonhos. A existência de uma elevada actividade cerebral num corpo paralisado justifica a utilização do termo “paradoxal” para caracterizar esta fase do sono. A atonia muscular ocorre por inibição da inervação motora espinhal por parte de mecanismos cerebrais. Nota-se ainda a existência de movimentos oculares rápidos, por surtos, durante esta fase. Há um predomínio de actividade simpática que se relaciona com um aumento da pressão arterial e das frequências cardíaca e respiratória.¹¹⁴ O padrão EEG visualizado compreende a existência de ondas da frequência teta sob a forma de dentes de serra. Estas ondas têm uma amplitude variável entre 40 e 100 μV .¹¹⁰⁻¹¹² O sono REM coincide com o aumento do nível de activação colinérgica durante o sono, semelhante ao que acontece na vigília.

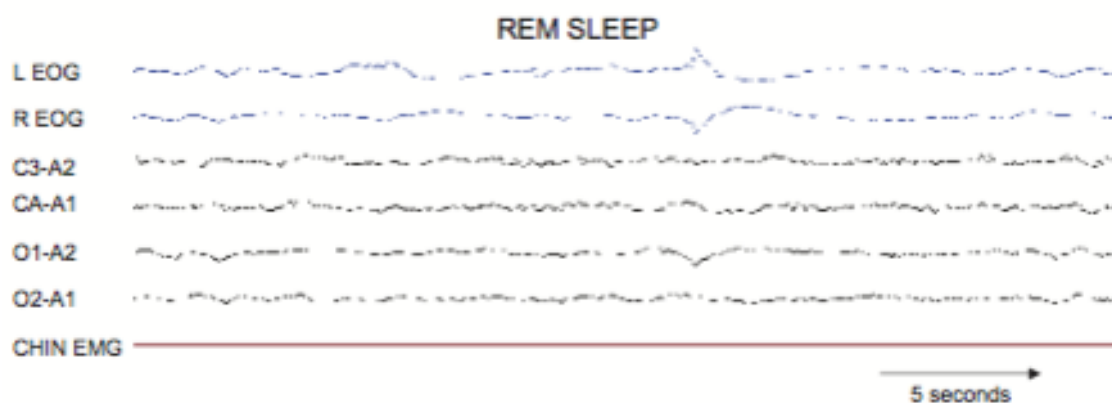


Imagem 5: Polissonografia representativa de um período de sono REM. O padrão do EEG corresponde aos típicos “dentes de serra” e pode-se notar a existência de movimentos rápidos oculares ao nível do EOG, tanto á direita como à esquerda. Legenda: L EOG – Electrooculograma esquerdo; R EOG – Electrooculograma direito; C3-A2 e C4-A1 – Electroencefalograma coronal; O1-A2 e O2-A1 – Electroencefalograma occipital; CHIN EMG – Electromiograma do mento.¹¹³

Funções do sono

O sono constitui um momento importante no quotidiano do ser humano na medida em que constitui um momento de descanso e recuperação de forças necessárias para abordar outros momentos do dia. Muitas outras funções foram e são associadas ao sono. Assim sendo, para além da conservação e recuperação de energia também está associado ao sono a função de promover processos anabólicos, principalmente na fase inicial do sono. Sabe-se, por exemplo que, durante o sono, são produzidos 2/3 do total diário de hormona do crescimento. A secreção desta hormona é maioritariamente efectuada durante a fase N-REM, bem como a secreção de prolactina que tem importância relativamente à osmorregulação, crescimento, reprodução e modulação imunológica.¹¹⁵ No caso específico da hormona do crescimento, a medição dos seus níveis séricos durante várias fases do sono em pacientes com SAOS grave antes e depois do tratamento com CPAP demonstrou uma variação estatisticamente significativa, principalmente no que diz respeito ao sono N-REM.¹¹⁶

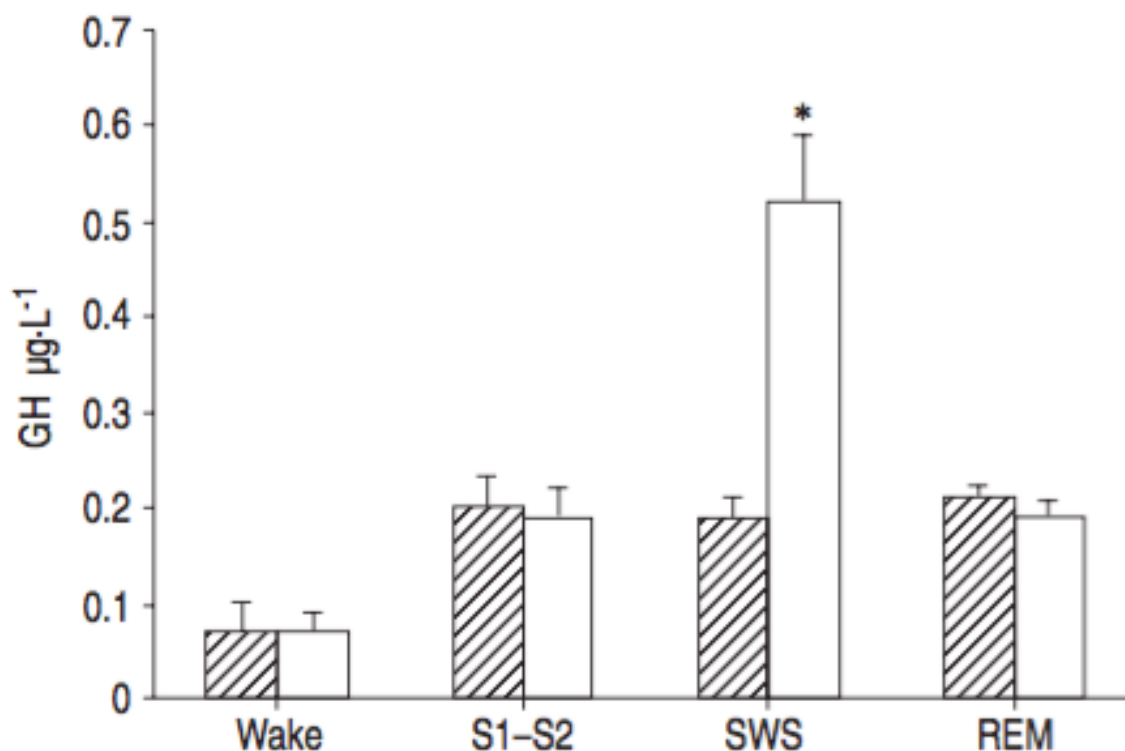


Gráfico 11: Níveis séricos de hormona do crescimento medido durante várias fases do sono em pacientes com SAOS grave antes (barra às riscas) e depois (barra branca) do tratamento com CPAP. A melhoria em relação aos níveis séricos de GH é significativamente estatística no caso do sono SWS/N-REM.¹¹⁶

A secreção de ACTH e, consequentemente, de cortisol está aumentada durante a fase REM do sono e diminuída durante a fase N-REM, sendo que é importante para facilitar a formação de memória.¹¹⁷ Durante o sono, ocorre uma diminuição da temperatura corporal que, por sua vez, diminui o metabolismo. A diminuição do metabolismo dá prioridade ao aparecimento de processos anabólicos como a produção e secreção destas hormonas. A secreção destas hormonas tem importância na medida em que contribuem para o aumento da síntese proteica e crescimento, o aumento da mineralização óssea, o aumento da massa muscular, o aumento da lipólise e a estimulação do sistema imunitário.

A influência da fragmentação do sono ao nível endocrinológico é bastante marcado e entre as hormonas, péptidos, citocinas ou factores de crescimento em que se encontram variações na sua concentração sérica encontram-se, para além da GH, a IGF-1, o TSH, a leptina, a noradrenalina, o cortisol, a aldosterona, a renina, o ANP, o LH, a testosterona, a prolactina ou a substância P.¹¹⁸

Hormone	OSAS	Effect of nasal CPAP
Growth hormone	↓	↑
IGF-I	↓	↑
TSH	↓ or ↔	↓
Leptin	↑	↓
Noradrenaline	↑ or ↔	↓ or ↔
Cortisol	↑	↔
Aldosterone	?	↑ or ↓
Renin	?	↑
ANP	↑	↓
LH	↓ or ↔	?
Testosterone	↓ or ↔	↑ or ↔
Prolactin	↔	↓ or ↔
Substance P	↑	?

Tabela 6: Variação na concentração de várias hormonas na presença de SAOS e após o tratamento com CPAP.¹¹⁸

Os níveis aumentados de leptina em pessoas com fragmentação do sono e especificamente na SAOS contribuem para o desenvolvimento de obesidade¹¹⁹ e de diabetes mellitus tipo 2, condições estas que se relacionam com o síndrome metabólico.¹²⁰

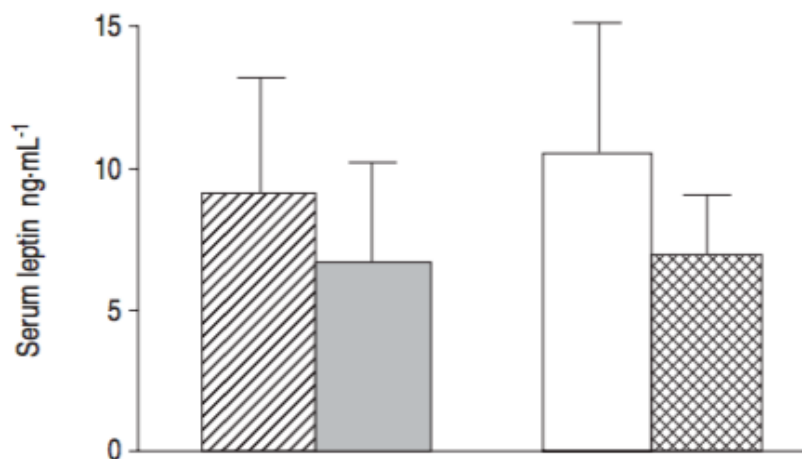


Gráfico 12: Níveis séricos de leptina em pacientes com SAOS (1ª coluna) e em pacientes do grupo controlo (2ª coluna). Resultados nos níveis séricos de leptina em pacientes com SAOS pré-CPAP (3ª coluna) e pós-CPAP (4ª coluna).¹²¹

A resistência à insulina, em específico, está relacionada com a fragmentação do sono e é directamente proporcional à gravidade da mesma. Identificou-se que quanto maior o IAH, maior será a resistência à insulina. Consequentemente, a fragmentação do sono está muito relacionada com a evolução para um síndrome metabólico. Esta evolução não depende do IMC e de outros factores de risco conhecidos.¹²²⁻¹²⁴

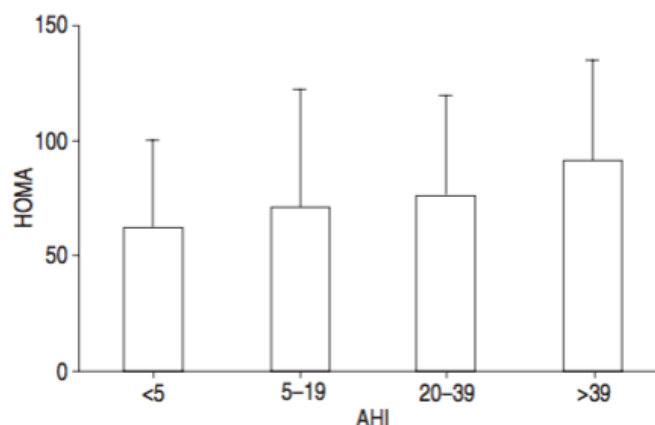


Gráfico 13: Índice de sensibilidade à insulina calculada segundo um modelo designado HOMA ($G \times I / 22,5$ em que G é a glicose sérica em jejum e I é a insulina sérica em jejum) consoante as diferentes categorias do IAH. Os indivíduos com um IAH mais elevado apresentam maior resistência à insulina. Os resultados são estatisticamente significativos (valor-p < 0,05).¹²⁴

Outra das funções associadas ao sono é a termorregulação cerebral. Assim sendo, durante o início do sono ocorre a inibição de grupos neuronais do diencéfalo e mesencéfalo, responsáveis pelo acordar, por parte de redes neuronais hipotalâmicas. Esta inibição é importante, inicialmente, para adormecer e, ao longo do sono, para o arrefecimento corporal e cerebral. Neste processo estão envolvidos os WSN e os CSN cuja activação e inibição, respectivamente, desencadeia todo o processo.^{125,126}

A desintoxicação do cérebro é outra das funções associadas ao sono. Apesar dos mecanismos não estarem ainda bem estabelecidos, acredita-se que existem substâncias que se acumulam durante a vigília e que, possivelmente, modulam a transmissão sináptica no sentido de induzir o início do sono. Entre essas substâncias, encontram-se a DSIP¹²⁷, cuja acumulação é efectuada ao nível de certos núcleos hipotalâmicos¹²⁸ e ainda o factor S (glutathione+uridina).^{129,130} O sono seria, então, responsável por eliminar estas substâncias.

A estimulação da actividade do sistema imunológico é uma função amplamente associada ao sono. Desta forma, o sono é associado à activação e estimulação de respostas imunológicas celulares específicas. Durante a fase inicial do sono, com uma preponderância relativa de sono N-REM mais marcada, ocorre principalmente a estimulação da imunidade celular através do IFN- γ enquanto que durante a fase final do sono, com uma preponderância relativa de sono REM mais marcada, ocorre principalmente a estimulação de imunidade humoral através da produção de IL-4. Foi demonstrado que durante o sono há um aumento da produção de IL-2.¹³¹ O aumento da secreção de GH e prolactina associado à diminuição de produção de cortisol durante a fase inicial do sono associa-se à produção de citocinas derivadas de células Th1 como a IL-2. Para além disso, num estudo que comparou crianças com SAOS e crianças saudáveis, verificou-se que as crianças com SAOS que, consequentemente, têm o sono fragmentado apresentavam níveis anormais de IL-17 relacionados com células T helper 17 que, por sua vez, estão implicadas em processos auto-imunes e inflamatórios.¹³² Acredita-se, assim, que esta situação possa contribuir para a ocorrência de complicações pediátricas da SAOS.¹³²

Comparison of inflammatory cytokines in healthy and OSA children.

	Control (n=32) (mean \pm SD)	OSA (n=47) (mean \pm SD)	P
HS-CRP, mg/L	0.41 \pm 0.48	1.90 \pm 0.44	0.002*
TNF- α , μ g/dL	12.62 \pm 0.94	12.58 \pm 0.83	0.974
IL-1 β , pg/mL	0.42 \pm 0.27	0.36 \pm 0.16	0.857
IL-6, pg/mL	1.10 \pm 0.18	1.66 \pm 0.23	0.104
IL-10, pg/mL	2.10 \pm 0.28	2.62 \pm 0.39	0.332
IL-17, pg/mL	10.20 \pm 1.25	15.12 \pm 1.38	0.024†
IL-23, pg/mL	12.29 \pm 0.73	14.58 \pm 0.75	0.047†

Tabela 7: Comparação da existência de citocinas inflamatórias em crianças saudáveis e crianças com SAOS pediátrica. Asterisco – $p < 0,01$, Cruz – $p < 0,05$. Os níveis de hs-PCR, IL-17 e IL-23 são estatisticamente significativos com valor-p de 0,002, 0,024 e 0,047 respectivamente.¹³²

O TNF- α constitui uma citocina amplamente associada ao sono e à regulação do mesmo.¹³³ Esta citocina inflamatória está ainda implicada na sonolência diária excessiva na medida em que ao se neutralizar a acção do TNF- α com etanercept registou-se uma diminuição da sonolência diária excessiva.¹³⁴ Num estudo em que se pretendia aferir a

relação entre a fragmentação do sono, através da SAOS, e a citocina TNF- α conseguiu-se concluir que os valores de TNF- α estavam elevados em crianças com SAOS, sendo os valores desta citocina directamente proporcionais à gravidade da doença.¹³⁵

OAHI	No.	Age, y	BMI, z score	OAHI, no/h	Lowest SaO ₂ , %	SPS	TNF- α , pg/mL
≤ 1	75	7.2 ± 0.2	1.03 ± 0.06 (25.3)	0.2 ± 0.0	95.9 ± 0.4	0.09 ± 0.02	330.3 ± 40.0
> 1 & < 5	68	7.4 ± 0.3	1.14 ± 0.09 (21.8)	2.2 ± 0.1	92.9 ± 0.6	0.21 ± 0.02	409.4 ± 63.4
≥ 5 & < 10	82	7.2 ± 0.3	1.24 ± 0.08 (46.3)	7.9 ± 0.4	84.9 ± 0.8	0.30 ± 0.04	452.6 ± 113.4 ^a
≥ 10	73	7.5 ± 0.5	1.29 ± 0.11 (50.6)	21.8 ± 2.4	81.6 ± 1.5	0.41 ± 0.05	1002.4 ± 136.1 ^a

Tabela 8: Níveis de TNF- α e resultados demográficos e polissonográficos em crianças com SAOS de gravidade variável. a – valor $p < 0,01$ quando comparado com crianças com IAH < 1.¹³⁵

Notou-se ainda que havia uma relação directamente proporcional entre o IAH e os níveis matinais de TNF- α . Para além disso, havia uma relação directamente proporcional entre o score de pressão do sono e os níveis matinais de TNF- α . Assim, o IAH e o score de pressão do sono constituem os factores que se consideram decisivos para a variação dos valores de TNF- α séricos matinais.¹³⁵ A estes dois factores junta-se também o IMC.¹³⁵

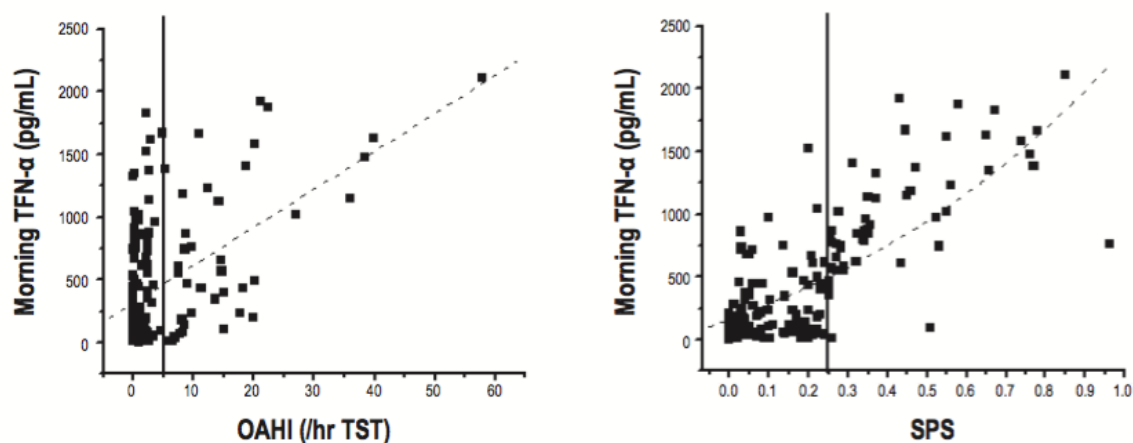


Gráfico 14: Scattergrams dos níveis de TNF- α séricos matinais. As linhas de regressão linear foram estatisticamente significativas nos casos do Índice de Apneia e Hipopneia Obstrutiva (OAHI) e ainda do score da pressão do sono (SPS).¹³⁵ Entende-se por pressão do sono a necessidade imperiosa de dormir, visto que o sono corresponde à função do organismo humano cuja privação é mais difícil de tolerar.

Conseguiu-se ainda aferir que os níveis matinais de TNF- α diminuía após adenoamigdalectomia, registando-se consequentemente um aumento da latência do sono.¹³⁵

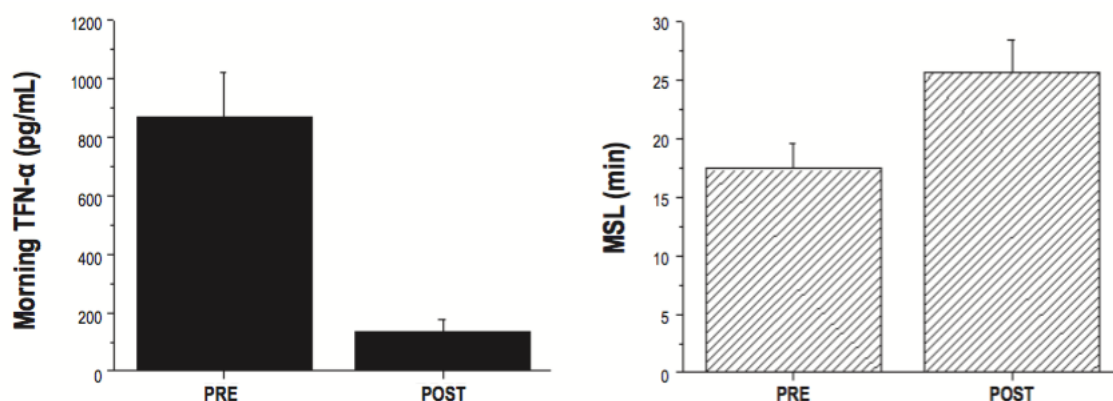


Gráfico 15: Valores matinais de TNF- α plasmático e níveis médios de latência do sono em 22 crianças com SAOS antes e após adenoamigdalectomia (valor- $p < 0,001$).¹³⁵

Tem sido descrita ainda uma eventual função que o sono poderá ter em relação ao aumento da libido. Dessa forma, a libido poderá ser afectada quando ocorrem situações que afectam o decurso do sono em termos da sua quantidade e qualidade.

Um estudo efectuado em mulheres demonstrou que um bom período de sono é fundamental para a promoção do desejo sexual no dia seguinte e para o aumento da probabilidade de haver envolvimento sexual com o parceiro. Para além disso, é ainda enfatizado o facto de se poder investigar o papel que os distúrbios do sono poderão ter como factores de risco para a disfunção sexual.¹³⁶

Já se tinha chegado às mesmas conclusões relativamente à SAOS não tratada que, indirectamente, acaba por determinar a fragmentação e diminuição da qualidade do sono.¹³⁷ Numa avaliação em que foi usada a ESS, notou-se uma redução da disfunção sexual após um ano a efectuar tratamento com CPAP porém não foi possível estabelecer se esta melhoria esteve relacionada unicamente com a introdução deste método terapêutico.¹³⁸

Outra das funções associada ao sono é o desenvolvimento e maturação do cérebro. Durante o sono REM, existe um aumento da actividade neuronal a nível cortical^{131,139} e uma abundância de estímulos endógenos.¹⁴⁰ Ambos têm acrescida importância na medida em que contribuem para o desenvolvimento e maturação de redes neuronais para além de

reforçarem as conexões sinápticas. É atribuível também à fase REM um papel importante na plasticidade cerebral aquando da fase inicial do desenvolvimento do SNC. Em fases da vida mais avançadas, esta tarefa é atribuída à fase N-REM do sono. Foi demonstrado que a privação do sono modifica a plasticidade neuronal dependente da experiência sensorial.¹³⁹

Apesar de haver quem defenda a tese de que a influência do sono na memória é nula, a verdade é que esta é uma das funções atribuídas ao sono. Assim sendo, foi demonstrado que o sono pode ter uma importância vital na consolidação dos traços mnésicos. Foram efectuadas experiências com ratos privados de sono REM em que se concluiu que estes demonstravam uma diminuição da aprendizagem de processos específicos e retenção mnésica.^{141,142} O “fenómeno de reactivação” é um dos pilares desta teoria que relaciona a memória e o sono. Assim, defende-se que, no sono, há repetição do padrão de actividade neuronal adquirido durante a vigília anterior e que esse processo é importante para a formação de memória.¹⁴³ É defendido que estão criadas as condições ideais durante o sono para a ocorrência deste processo visto que está protegido de eventuais estímulos ambientais. Este fenómeno está relacionado principalmente com o hipocampo e com o núcleo accumbens. Já em humanos, através do estudo do fluxo sanguíneo cerebral por PETscan, determinou-se que numa situação em que o indivíduo é desafiado a encontrar a saída de um labirinto virtual no ecrã de um computador ocorre um aumento do fluxo ao nível do hipocampo.¹⁴⁴ Outro dos pilares da relação memória-sono é o “fenómeno synaptic-downscaling”. De acordo com este fenómeno, o cérebro humano está exposto, durante a vigília, a inúmeros estímulos que condicionam a formação de novas sinapses e associações. De forma a evitar a saturação e a consequente paragem de funcionamento destas sinapses e associações, atribui-se especial importância ao facto de o sono N-REM permitir a redução da potência destas sinapses através de oscilações típicas designadas “up-states” e “down-states”.¹⁴⁵ Os “up-states” correspondem a momentos do sono N-REM em que estão presentes fusos e a ondulação característica desta fase do sono, contribuindo para reactivar circuitos hipocampo-neocórtex formados na vigília, ou seja, promovendo a plasticidade cerebral. Os “down-states” correspondem a momentos do sono N-REM em que os fusos e a ondulação estão ausentes. De uma forma geral, admite-se que no sono REM predominam os circuitos desde o neocórtex para o hipocampo que facilitam a formação de memórias enquanto que na fase N-REM predominam os circuitos desde o hipocampo para o neocórtex que facilitam a consolidação da memória no neocórtex.¹⁴⁶ De acordo com estudos efectuados,

notou-se um efeito negativo nas tarefas mnésicas quando se induziu perturbações nas ondas lentas do sono N-REM durante o período total de sono¹⁴⁷. Pelo contrário, notou-se uma melhoria das memórias dependentes do hipocampo quando se induziu actividade cortical com a frequência das ondas lentas do sono N-REM através de estimulação magnética transcraniana.¹⁴⁸

Por fim, está demonstrado que o facto de efectuar uma sesta, por mais curta que seja, é importante para iniciar o processo de consolidação de memória. Quanto maior for a duração da sesta, mais efeitos benéficos terá a este nível.¹⁴⁹ O estudo acerca das possíveis influências da fragmentação do sono na memória tem sido efectuado através de uma condição associada ao défice cognitivo: a Doença de Alzheimer. Assim sendo, são apresentados como factores decorrentes da fragmentação do sono que contribuem para o declínio cognitivo as mudanças progressivas na qualidade e estrutura do sono, as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral e o estado de baixa oxigenação celular.¹⁵⁰ O estudo da fragmentação do sono, através da presença de SAOS, em indivíduos saudáveis e em indivíduos com Doença de Alzheimer revelou uma forte relação entre a presença de SAOS e a Doença de Alzheimer.¹⁵⁰

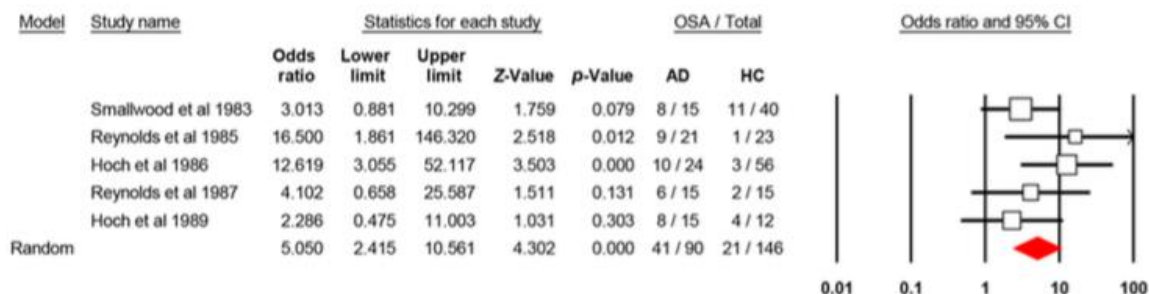


Tabela 9 e gráfico 16: Forest plot que mostra a comparação dos resultados entre pacientes com AD (Doença de Alzheimer) e HC (indivíduos saudáveis do grupo controlo) relativamente à SAOS (Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono). A existência de SAOS em pessoas com Alzheimer é mais marcada que a existência de SAOS em pessoas saudáveis – odds ratio 5.050¹⁵⁰

Num estudo em que foram avaliadas 32 crianças saudáveis e 47 crianças com SAOS pediátrica, todas elas com idades entre os 4 aos 12 anos, foi descoberta uma influência estatisticamente significativa de hs-PCR, TNF- α , IL-6, IL-17 e, principalmente, IL-23 em relação aos défices cognitivos avaliados através de testes como o CPT e o WCST.¹³²

Para além de tudo o que foi referido, efectuaram-se também estudos de expressão genética com o intuito de caracterizar mecanismos subjacentes às funções do sono. Desta forma, foi estudado o gene zif-268 de expressão imediata e precoce quando estimulado por valores de Ca^{2+} intracelular. Este gene tem uma expressão diminuída durante a fase N-REM que permite o aumento do Ca^{2+} intracelular e a migração progressiva de traços mnésicos ao longo de cadeias de sinapses. Pelo contrário, o mesmo gene tem uma expressão aumentada durante a fase REM que condiciona modificações pós-sinápticas de sinapses recentemente activadas. Desta forma, o gene zif-268 estabelece uma função importante ao nível das sinapses que ocorrem no fluxo entre o hipocampo e o neocórtex que é fundamental para a consolidação da informação em memória.^{147,151}

Conclusão

Relativamente às doenças que foram abordadas ao longo deste trabalho, tanto a rinite como o desvio do septo, a hipertrofia dos adenoides ou a SAOS são patologias com elevada prevalência em Portugal. Algumas destas patologias constituem também situações clínicas altamente subdiagnosticadas.

A obstrução das VAS que ocorre em todas as patologias supra-referidas é um dos responsáveis primários pela hipoxemia e hipercapnia registadas durante o sono. Os despertares nocturnos estão, muitas vezes, associados a estímulos internos como a hipoxemia ou a hipercapnia e são responsáveis por alterar a estrutura do sono ao induzir a fragmentação do mesmo.

De acordo com o que foi observado relativamente à rinite, verificou-se que a diminuição da qualidade do sono é tanto maior quanto a gravidade da própria doença. Para além disso, verificou-se também que quanto maior o grau de controlo da doença, menores seriam os problemas durante o sono.

Em relação ao desvio do septo nasal e à hipertrofia dos adenoides, também se verificou uma melhoria significativa no que diz respeito à qualidade do sono dos indivíduos com estas patologias que foram sujeitos a intervenção cirúrgica para resolução do problema.

Relativamente à SAOS, verificou-se que a apresentação clínica mais frequente engloba sintomas que estão maioritariamente associados à fragmentação do sono. Assim, as cefaleias matinais surgem associadas à presença de uma diminuição da saturação periférica de oxigénio, a hipersonolência diurna e as alterações neurocognitivas surgem associadas à baixa qualidade do sono, as apneias nocturnas/crises de sufocação surgem associadas à própria obstrução das VAS e a sudação nocturna associa-se ao esforço respiratório efectuado para ultrapassar essa mesma obstrução.

O sono é largamente estudado devido às possíveis funções que exerce. Estão descritas como funções do sono a promoção de processos anabólicos, a termorregulação cerebral, a desintoxicação do cérebro, a estimulação da actividade do sistema imunológico, o aumento da libido, a plasticidade e maturação cerebral e ainda está descrito que desempenha um papel importante ao nível da retenção mnésica. Por exemplo, as alterações endocrinológicas decorrentes da fragmentação do sono, principalmente o aumento dos níveis de leptina e a resistência à insulina, estão intrinsecamente associadas ao desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. Estas condições constituem factores de risco e sinais clínicos

importantes para o desenvolvimento ou agravamento de SAOS que, por sua vez, vai provocar obstrução das VAS e fragmentação do sono. Estabelece-se, assim, um círculo vicioso importante em que o não cumprimento das funções do sono devido à fragmentação do mesmo desempenha um papel fulcral. Relativamente ao sistema imunológico, a fragmentação do sono conduz a um aumento significativo em vários marcadores como o TNF- α , algumas interleucinas (IL-17 e IL-23) e a PCR/hs-PCR.

A fragmentação do sono tem, sem qualquer dúvida, consequências nefastas em relação ao cumprimento das funções do sono e à própria homeostase. Deste modo, perante um paciente com qualquer uma das patologias abordadas anteriormente, é de importância extrema que qualquer clínico aborde a qualidade do sono. Para além disso, torna-se fundamental controlar a patologia através de recomendações higieno-dietéticas ou de terapêutica médica e cirúrgica com o objectivo de eliminar as queixas relacionadas com o sono e melhorar a qualidade de vida. Não menos importante é efectuar o encaminhamento destes doentes, quando necessário, para a especialidade de ORL. Para além da fragmentação do sono, que é uma complicação das patologias que provocam obstrução das VAS, existem muitas outras complicações, associadas a cada uma das patologias em específico, que devem ser seguidas por um especialista.

Agradecimentos

Não posso deixar de agradecer ao tutor da minha tese de mestrado, Dr. Marco Simão, pela capacidade de me colocar no rumo certo durante todo este tempo em que elaborei este trabalho. Agradeço também ao Prof. Óscar Dias pela disponibilidade que sempre demonstrou, a qual foi extremamente importante para que escolhesse esta área e, sobretudo, este tema.

Tenho que agradecer aos meus pais que, apesar de estarem a quase 1000 km de distância sempre me apoiaram ao longo de todo o curso e, também, ao longo da realização deste trabalho.

À minha namorada, não posso deixar fugir a oportunidade de deixar registado o meu agradecimento público. Foi, sem dúvida, o meu pilar ao longo de todo o meu trajecto universitário e espero ter conseguido retribuir na mesma moeda. Foi sempre um apoio enorme e de grande importância.

A todos os meus amigos, em especial aos mais próximos e que me acompanharam no percurso universitário, quero realçar a caminhada que fizemos juntos desde os longínquos tempos da Universidade da Madeira até ao término deste curso já na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Foram bons tempos, dos quais ficarão boas recordações. O vosso apoio foi incrível e caminharemos juntos no futuro.

Bibliografia

1. Suzuki M. Relationship between oral flow patterns, nasal airway, and respiratory events. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2014;151(1):P263-P264.
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71680745%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1177/0194599814541629a399%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=01945998&id=doi:10.1177%2F0194599814541629a399&atitle=Relationship.
2. Morais-Almeida M, Pite H, Pereira AM, et al. Prevalence and classification of rhinitis in the elderly: a nationwide survey in Portugal. *Allergy*. 2013;68(9):1150-1157. doi:10.1111/all.12207.
3. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. *Allergy*. 2013;68(10):1278-1288. doi:10.1111/all.12221.
4. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2017;372(9643):1049-1057. doi:10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
5. Stokes J, Fenstad E, Casale TB. Managing impairment in patients with allergic rhinitis. *Allergy asthma Proc*. 2006;27(1):12-16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598987>.
6. Kotecha B. The nose, snoring and obstructive sleep apnoea. *Rhinology*. 2011;49(3):259-263. doi:10.4193/Rhino10.165.
7. Osborn JL, Sacks R. Chapter 2: Nasal obstruction. *Am J Rhinol Allergy*. 27 Suppl 1:S7-8. doi:10.2500/ajra.2013.27.3889.
8. Lavie P, Fischel N, Zomer J, Eliaschar I. The effects of partial and complete mechanical occlusion of the nasal passages on sleep structure and breathing in sleep. *Acta Otolaryngol*. 95(1-2):161-166.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6829297>.
9. Xiaofei L V, Xi L, Zhang L, Han D. [Effects of nasal symptoms on the psychological statuses of adults with moderate-to-severe persistent allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29(3):219-222.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012291>.
10. Universitaria ORL C. E-Manual de ORL. In: Vol 2. ; :9-67.

11. Lynch PJ, Komorniczak M. Paranasal Sinuses. 2009. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paranasal_sinuses_numbers.svg.
12. Khojastepour L, Mirhadi S, Mesbahi SA. Anatomical Variations of Ostiomeatal Complex in CBCT of Patients Seeking Rhinoplasty. *J Dent (Shīrāz, Iran)*. 2015;16(1):42-48. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4345113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Coimbra DC, Ferreira DE, Condé A. Tema 1 Patologia obstrutiva respiratória em ORL e a performance desportiva. 2014;5(3):23-25.
14. Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2017;13(1):36. doi:10.1186/s13223-017-0208-7.
15. Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):118-124. doi:10.1016/j.anai.2009.11.063.
16. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447-454. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
17. Gaudin RA, Hoehle LP, Birkelbach MA, et al. Assoziation zwischen Kontrolle der allergischen Rhinitis und Schlafqualität. *HNO*. 2017;1-6. doi:10.1007/s00106-017-0398-9.
18. Colás C, Galera H, Añibarro B, et al. Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOMNIAAR study). *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):1080-1087. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03935.x.
19. Keleş N. Treating allergic rhinitis in the athlete. *Rhinology*. 2002;40(4):211-214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12526250>.
20. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy*. 1997;52(2):3-6. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb04876.x.
21. Dinis PB, Haider H. Septoplasty: Long-term evaluation of results. *Am J Otolaryngol*. 2002;23(2):85-90. doi:10.1053/ajot.2002.30987.
22. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

scale. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):157-163. doi:10.1016/j.otohns.2003.09.016.

23. Resende L, Carmo C do, Mocellin L, Pasinato R, Mocellin M. Disease-specific quality of life after septoplasty and bilateral inferior turbinate outfracture in patients with nasal obstruction. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;(xx):1-8. doi:10.1016/j.bjorl.2017.07.001.

24. Bezerra TFP, Stewart MG, Fornazieri MA, et al. Quality of life assessment septoplasty in patients with nasal obstruction. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):57-62. doi:10.1590/S1808-86942012000300011.

25. Carter HV, Gray H. *Anatomy of the Human Body.* 20th ed. (Lewis WH, ed.). Philadelphia and New York: Lea and Febiger; 1918. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray994-adenoid.png>.

26. Gomaa MA, Mohammed HM, Abdalla AA, Nasr DM. Effect of adenoid hypertrophy on the voice and laryngeal mucosa in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(12):1936-1939. doi:10.1016/j.ijporl.2013.08.039.

27. Rout MR, Mohanty D, Vijaylaxmi Y, Bobba K, Metta C. Adenoid Hypertrophy in Adults: A case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(3):269-274. doi:10.1007/s12070-012-0549-y.

28. Hamdan A, Sabra O, Hadi U. Prevalence of adenoid hypertrophy in adults with nasal obstruction. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37(4):469-473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128578>.

29. Atilla MH, Özdaş S, Özdaş T, et al. Association of Ugrp2 gene polymorphisms with adenoid hypertrophy in the pediatric population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;(xx). doi:10.1016/j.bjorl.2017.07.004.

30. Sakarya EU, Bayar Muluk N, Sakalar EG, et al. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol.* 2017;131(5):384-390. doi:10.1017/S0022215117000408.

31. Escarr F, Vidaurreta SM. Evaluación de la calidad de vida antes y después de la adenotonsilectomía en niños con hipertrofia de amígdalas y / o adenoides. 2015;113(1):21-27.

32. Ant A, Kemaloglu YK, Yilmaz M, Dilci A. Craniofacial Deviations in the Children With Nasal Obstruction. *J Craniofac Surg.* 2017;28(3):625-628. doi:10.1097/SCS.0000000000003409.

33. Demirhan H, Aksoy F, Ozturan O, Yildirim YS, Veyseller B. Medical treatment of adenoid hypertrophy with “fluticasone propionate nasal drops”. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(7):773-776. doi:10.1016/j.ijporl.2010.03.051.
34. Stepnowsky C, Trotter K. Section 2: Physiology of Normal Sleep - Sleep and Aging. In: Lippincott Williams & Wilkins, ed. *Fundamentals of Sleep Technology*, by Buttkov, Nick E Lee-Chiong, Teofilo. Philadelphia; 2007:40-48.
35. Jones S. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Yearb Pulm Dis*. 2009;2009:291-292. doi:10.1016/S8756-3452(08)79181-3.
36. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive Sleep Apnea. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(4):309-317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157408>.
37. Broderick M, Guilleminault C. Neurological aspects of obstructive sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:44-57. doi:10.1196/annals.1444.003.
38. Wilkinson V, Malhotra A, Nicholas CL, et al. Discharge patterns of human genioglossus motor units during sleep onset. *Sleep*. 2008;31(4):525-533. doi:10.5665/sleep.1834.
39. Jordan AS, White DP, Lo YL, et al. Airway Dilator Muscle Activity and Lung Volume During Stable Breathing in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2009;32(3):361-368. doi:<https://doi-org.uml.idm.oclc.org/10.1093/sleep/32.3.361>.
40. McWhorter AJ, Rowley JA, Eisele DW, Smith PL, Schwartz AR. The effect of tensor veli palatini stimulation on upper airway patency. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(9):937-940. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10488975>.
41. Van de Graaff WB, Gottfried SB, Mitra J, van Lunteren E, Cherniack NS, Strohl KP. Respiratory function of hyoid muscles and hyoid arch. *J Appl Physiol*. 1984;57(1):197-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6469781>.
42. Almendros I, Acerbi I, Puig F, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep*. 2007;30(2):225-227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326549>.
43. Guilleminault C, Ramar K. Neurologic aspects of sleep apnea: is obstructive sleep apnea a neurologic disorder? *Semin Neurol*. 2009;29(4):368-371. doi:10.1055/s-0029-1237122.

44. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*. 1989;95(6):1202-1206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2721252>.
45. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(11):1015-1023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11388814>.
46. Robinson G V. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1229-1235. doi:10.1183/09031936.06.00062805.
47. Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Liu K, Lauderdale DS. Stability of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study. *Sleep*. 2006;29(11):1503-1506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162998>.
48. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1701-1705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250231>.
49. Ohayon MM. Prevalence and risk factors of morning headaches in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):97-102. doi:10.1001/archinte.164.1.97.
50. Göder R, Friege L, Fritzer G, Streng H, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study. *Sleep Med*. 2003;4(5):385-391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592279>.
51. Provini F, Vetrugno R, Lugaresi E, Montagna P. Sleep-related breathing disorders and headache. *Neurol Sci*. 2006;27 Suppl 2:S149-52. doi:10.1007/s10072-006-0591-1.
52. Lim W, Bardwell WA, Loredó JS, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):380-386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694727>.
53. Prilipko O, Huynh N, Schwartz S, et al. Task positive and default mode networks during a parametric working memory task in obstructive sleep apnea patients and healthy controls. *Sleep*. 2011;34(3):293-301A. doi:10.1093/sleep/34.3.293.

54. Castronovo V, Canessa N, Strambi LF, et al. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2009;32(9):1161-1172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750921> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2737574>.
55. Cross RL, Kumar R, Macey PM, et al. Neural alterations and depressive symptoms in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2008;31(8):1103-1109.
56. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):242-247.
57. Zhang X, Ma L, Li S, Wang Y, Wang L. A functional MRI evaluation of frontal dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2011;12(4):335-340. doi:10.1016/j.sleep.2010.08.015.
58. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;130(6):1772-1778. doi:10.1378/chest.130.6.1772.
59. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull*. 2003;61(1):87-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788211>.
60. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, Horie T. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2005;44(5):422-427. doi:10.1007/s10143-005-0042-2 [pii].
61. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(3):1304-1309. doi:10.1378/chest.128.3.1304.
62. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q J Med*. 1989;72(267):659-666. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2608883>.
63. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis*. 1985;38(5):419-425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3998056>.

64. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):279-289. doi:10.1164/ajrccm.154.2.8756795.
65. Hoffstein V, Mateika S, Anderson D. Snoring: is it in the ear of the beholder? *Sleep*. 1994;17(6):522-526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809565>.
66. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8446830>.
67. Schlosshan D. Sleep * 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-352. doi:10.1136/thx.2003.007179.
68. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep*. 1995;18(3):158-166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7610311>.
69. Coverdale SG, Read DJ, Woolcock AJ, Schoeffel RE. The importance of suspecting sleep apnoea as a common cause of excessive daytime sleepiness: further experience from the diagnosis and management of 19 patients. *Aust N Z J Med*. 1980;10(3):284-288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6931567>.
70. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol*. 1981;1(1):67-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7333716>.
71. Hetzel M, Kochs M, Marx N, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181(3):157-166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14565689>.
72. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest*. 2002;121(6):1748-1753. doi:10.1378/chest.121.6.1748.
73. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(2):253-257. doi:10.1016/j.otohns.2006.05.012.
74. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011;20(1 PART II):241-249. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.

75. Suzuki M, Saigusa H, Kurogi R, et al. Arousals in obstructive sleep apnea patients with laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux. *Sleep Med.* 2010;11(4):356-360. doi:10.1016/j.sleep.2009.09.008.
76. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):41-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12523915>.
77. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, Arnold J, Burgio KL, Pillion DJ. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep.* 2004;27(1):139-144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998251>.
78. Pressman MR, Figueroa WG, Kendrick-Mohamed J, Greenspon LW, Peterson DD. Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1996;156(5):545-550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604961>.
79. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(9):533-540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8220656>.
80. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1990;3(5):509-514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2376247>.
81. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46:85-90. doi:10.1136/thx.46.2.85.
82. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(5 Pt 1):1228-1231. doi:10.1164/ajrccm/141.5_Pt_1.1228.
83. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):581-587. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9341055>.
84. Nuckton TJ, Glidden D V, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(7):903-908. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895257>.

85. Kumar HVM, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):985-990. doi:10.5664/jcsm.4032.
86. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(4):429-434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4027773>.
87. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Júnior JFS, Gregório LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003;113(6):973-980. doi:10.1097/00005537-200306000-00011.
88. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics*. 1996;98(5):871-882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909480>.
89. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*. Vol 1313.; 2014. doi:10.5664/jcsm.6506.
90. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome--one decade later. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(6):461-467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510051>.
91. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6850. doi:10.1097/MD.00000000000006850.
92. Bittencourt L. *Diagnóstico E Tratamento Da Síndrome Da Apneia Obstrutiva Do Sono. Guia Prático*. 2nd ed. (Paulista LM, ed.). São Paulo; 2009.
93. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553024>.
94. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008;31(1):141-147. doi:18220088.
95. Kushida C a, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(14):157-171.

96. Gay PC, Herold DL, Olson EJ. A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26(7):864-869. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14655921>.
97. Randerath WJ, Galetke W, Stieglitz S, Laumanns C, Schäfer T. Adaptive servo-ventilation in patients with coexisting obstructive sleep apnoea/hypopnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med*. 2008;9(8):823-830. doi:10.1016/j.sleep.2008.02.011.
98. Naughton MT, Lorenzi-Filho G. Sleep in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):339-349. doi:10.1016/j.pcad.2008.02.001.
99. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics*. 2005;60(4):333-344. doi:10.1590/S1807-59322005000400012.
100. Bakker JP, Marshall NS. Flexible pressure delivery modification of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea does not improve compliance with therapy: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(6):1322-1330. doi:10.1378/chest.10-2379.
101. Almeida FR, Lowe AA. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21(4):413-420. doi:10.1016/j.coms.2009.07.002.
102. Lam B, Sam K, Mok WY, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007;62(4):354-359. doi:10.1136/thx.2006.063644.
103. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16494092>.
104. Li H-Y, Wang P-C, Chen Y-P, Lee L-A, Fang T-J, Lin H-C. Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):45-49. doi:10.2500/ajra.2011.25.3558.
105. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408-1413. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2941428&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

106. Al-Jassim AH, Lesser THJ. Single dose injection snoreplasty: investigation or treatment? *J Laryngol Otol.* 2008;122(11):1190-1193. doi:10.1017/S0022215108002648.
107. Holty J-EC, Guilleminault C. Surgical options for the treatment of obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am.* 2010;94(3):479-515. doi:10.1016/j.mcna.2010.02.001.
108. Vicini C, Dallan I, Campanini A, et al. Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(1):14-20. doi:10.1016/j.amjoto.2008.09.002.
109. Paiva T, Bentes C. Patologia do Sono - Uma perspectiva clínica. In: *Neurologia Fundamental - Princípios, Diagnóstico E Tratamento.* LIDEL; :71-100.
110. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(2):121-131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557422>.
111. Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(2):201-240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557427>.
112. Castronovo V, Butkov N. Sleep Stages and Sleep Architecture. In: Lippincott Williams & Wilkins, ed. *Fundamentals of Sleep Technology*, by Buttkov, Nick E Lee-Chiong, Teofilo. Philadelphia; 2007:280-299.
113. Ambrogio C, Koebnick J, Quan SF, Ranieri M, Parthasarathy S. Assessment of sleep in ventilator-supported critically III patients. *Sleep.* 2008;31(11):1559-1568. doi:10.1016/S8756-3452(09)79276-X.
114. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Elsevier Saunders; 2005:13-23.
115. Linkowski P, Spiegel K, Kerkhofs M, et al. Genetic and environmental influences on prolactin secretion during wake and during sleep. *Am J Physiol.* 1998;274(5 Pt 1):E909-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9612250.
116. Grunstein RR. Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep.* 1996;19(10 Suppl):S218-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9085515>.

117. Born J, Fehm HL. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*. 2000;2(7):25-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689469>.
118. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Neuroendocr Correl Sleep/Wakefulness*. 2006;437-470. doi:10.1007/0-387-23692-9_23.
119. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes*. 1998;47(2):239-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519719>.
120. McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 1999;22(1):65-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333905>.
121. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-586. doi:10.1378/chest.118.3.580.
122. Vgontzas AN, Papanicolaou D a, Bixler EO, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue : Relation to Visceral Obesity , Insulin Resistance , and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(June 2015):1151-1158. doi:10.1210/jc.85.3.1151.
123. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WAHKIT, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive Sleep Apnea Is Independently Associated with Insulin Resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-676. doi:10.1164/rccm.2103001.
124. PUNJABI NM, SORKIN JD, KATZEL LI, GOLDBERG AP, SCHWARTZ AR, SMITH PL. Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):677-682. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2104087.
125. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726-731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718878>.
126. Tamakawa Y, Karashima A, Koyama Y, Katayama N, Nakao M. A quartet neural system model orchestrating sleep and wakefulness mechanisms. *J Neurophysiol*. 2006;95(4):2055-2069. doi:10.1152/jn.00575.2005.
127. Schoenenberger GA, Maier PF, Tobler JH, Monnier M. A naturally occurring delta-EEG enhancing nonapeptide in rabbits. X. Final isolation, characterization and activity test. *Pflugers Arch*. 1977;369(2):99-109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/560681>.

128. Kovalzon VM, Strekalova T V. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): A still unresolved riddle. *J Neurochem.* 2006;97(2):303-309. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03693.x.
129. Pappenheimer JR, Miller TB, Goodrich C a. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;58(2):513-517. doi:10.1073/pnas.58.2.513.
130. Pappenheimer JR, Koski G, Fencel V, Karnovsky ML, Krueger J. Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J Neurophysiol.* 1975;38(6):1299-1311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1221075>.
131. Shaffery JP, Lopez J, Bissette G, Roffwarg HP. Rapid eye movement sleep deprivation in post-critical period, adolescent rats alters the balance between inhibitory and excitatory mechanisms in visual cortex. *Neurosci Lett.* 2008;438(1):131-132. doi:10.1016/j.neulet.2008.04.008.
132. Huang Y-S, Guilleminault C, Hwang F-M, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e4944. doi:10.1097/MD.0000000000004944.
133. Krueger J. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharma Des.* 2008;14(5):213-223. doi:10.1007/978-1-62703-673-3.
134. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4409-4413. doi:10.1210/jc.2003-031929.
135. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2010;33(3):319-325. doi:<http://dx.doi.org/10.1093/sleep/33.3.319>.
136. Kalmbach DA, Arnedt JT, Pillai V, Ciesla JA. The impact of sleep on female sexual response and behavior: a pilot study. *J Sex Med.* 2015;12(5):1221-1232. doi:10.1111/jsm.12858.
137. Petersen M, Kristensen E, Berg S, Giraldo A, Midgren B. Sexual function in female patients with obstructive sleep apnea. *J Sex Med.* 2011;8(9):2560-2568. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02358.x.

138. Petersen M, Kristensen E, Berg S, Midgren B. Long-Term Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Sexuality in Female Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sex Med.* 2013;1(2):62-68. doi:10.1002/sm2.18.
139. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron.* 2001;30(1):275-287. doi:10.1016/S0896-6273(01)00279-3.
140. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152(3722):604-619. doi:10.1126/science.152.3722.604.
141. Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science.* 2001;294(5544):1058-1063. doi:10.1126/science.1063049.
142. Horne JA, McGrath MJ. The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors--a review. *Biol Psychol.* 1984;18(3):165-184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378260>.
143. Schwindel CD, McNaughton BL. Hippocampal-cortical interactions and the dynamics of memory trace reactivation. *Prog Brain Res.* 2011;193:163-177. doi:10.1016/B978-0-444-53839-0.00011-9.
144. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron.* 2004;44(3):535-545. doi:10.1016/j.neuron.2004.10.007.
145. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J Neurochem.* 2006;98(5):1632-1645. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04058.x.
146. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science.* 2001;294(5544):1052-1057. doi:10.1126/science.1063530.
147. Van Der Werf YD, Van Der Helm E, Schoonheim MM, Ridderikhoff A, Van Someren EJW. Learning by observation requires an early sleep window. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(45):18926-18930. doi:10.1073/pnas.0901320106.
148. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature.* 2006;444(7119):610-613. doi:10.1038/nature05278.

149. Lahl O, Wispel C, Willigens B, Pietrowsky R. An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J Sleep Res.* 2008;17(1):3-10. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00622.x.
150. Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, et al. The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: A meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(APR):1-8. doi:10.3389/fnagi.2016.00078.
151. Ribeiro S. Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn Mem.* 2004;11(6):686-696. doi:10.1101/lm.75604.

Anexo

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA OSA-18

Encuesta de calidad de vida OSA-18

Fecha:

Nombre paciente:

Para cada una de las preguntas siguientes, marque el número de veces que mejor describe cuán frecuente cada síntoma o problema le ha ocurrido en las últimas cuatro semanas. Por favor, marque solo un número por pregunta. Gracias.

Considere: 1. Nunca 2. Muy alejado 3. Pocas veces 4. Algunas veces 5. A menudo 6. La mayoría 7. Siempre

Síntomas del paciente

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia su hijo ha presentado:

¿Ronquidos fuertes?	1	2	3	4	5	6	7
¿Períodos de apnea o pausas respiratorias en la noche?	1	2	3	4	5	6	7
¿Ahogos o sonidos de jadeo mientras duerme?	1	2	3	4	5	6	7
¿Sueño no restaurador o frecuentes despertares nocturnos?	1	2	3	4	5	6	7

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia su hijo ha presentado:

¿Respiración bucal debido a obstrucción nasal?	1	2	3	4	5	6	7
¿Resfriados frecuentes o infecciones respiratorias altas?	1	2	3	4	5	6	7
¿Nariz congestionada o rinorrea (secreción nasal)?	1	2	3	4	5	6	7
¿Dificultad para tragar la comida?	1	2	3	4	5	6	7

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia su hijo ha presentado:

¿Cambios de ánimo o pataletas/rabietas?	1	2	3	4	5	6	7
¿Comportamiento agresivo o hiperactivo?	1	2	3	4	5	6	7
¿Problemas disciplinarios?	1	2	3	4	5	6	7

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia su hijo ha presentado:

¿Excesivo sueño durante el día?	1	2	3	4	5	6	7
¿Dificultad en la concentración?	1	2	3	4	5	6	7
¿Dificultad para levantarse en las mañanas?	1	2	3	4	5	6	7

Preocupaciones del familiar

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia a usted se le han presentado los siguientes problemas:

¿Preocupación por el estado general de salud de su hijo?	1	2	3	4	5	6	7
¿Le ha preocupado que su hijo no reciba suficiente aire?	1	2	3	4	5	6	7
¿Le ha interferido con la realización de sus actividades diarias?	1	2	3	4	5	6	7
¿Le ha causado frustración?	1	2	3	4	5	6	7

Nombre del encuestado

Parentesco

Teléfono

E-mail